



Universitat de Lleida

Relación de la retinopatía diabética con los resultados percibidos por el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y factores nutricionales asociados

Nuria Alcubierre Calvo

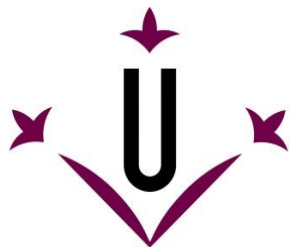
Dipòsit Legal: L.1449-2015
<http://hdl.handle.net/10803/314574>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



Universitat de Lleida

RELACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA CON LOS RESULTADOS PERCIBIDOS POR
EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y FACTORES NUTRICIONALES
ASOCIADOS

TESIS DOCTORAL

NURIA ALCUBIERRE CALVO

Lleida, Septiembre 2015



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE LLEIDA

Grupo de Investigación Básica y Clínica de Inmunología y Endocrinología

Directores

Dr. Dídac Mauricio Puente

Dra. Eva María Navarrete Muñoz

Tutora académica

Dra. Elvira Fernández Giráldez

Nuria Alcubierre Calvo. Relación de la retinopatía diabética con los resultados percibidos por el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y factores nutricionales asociados. Tesis Doctoral. © Septiembre 2015.

RELACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA CON LOS RESULTADOS
PERCIBIDOS POR EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y FACTORES
NUTRICIONALES ASOCIADOS

Dídac Mauricio Puente, jefe de servicio en funciones de Endocrinología y Nutrición del Hospital Germans Trias i Pujol.

CERTIFICA: que Dña Nuria Alcubierre Calvo ha realizado bajo su dirección la Tesis Doctoral que lleva por título: ***Relación de la retinopatía diabética con los resultados percibidos por el paciente con diabetes mellitus tipo 2 y factores nutricionales asociados.*** Los resultados obtenidos de la siguiente investigación han sido comunicados en las siguientes publicaciones.

1ª publicación:

Título: A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications.

Autores: Nuria Alcubierre, Esther Rubinat, Alicia Traveset, Montserrat Martínez-Alonso, Marta Hernandez, Carmen Jurjo, Dídac Mauricio.

Revista: Health and quality of life outcomes 2014;12:131. **Factor de impacto:** 2,120 (Quartil 2).

2ª publicación:

Título: Association of low oleic acid and caffeine intake with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients.

Autores: Nuria Alcubierre, Esther Rubinat, Mireia Falguera, Joan Valls, Alicia Traveset, Belén Vilanova, Josep Ramón Marsal, Marta Hernández, Minerva Granado-Casas, María Dolores Martínez-González, Carmen Jurjo, Josep Franch-Nadal, Jesús Vioque, Eva María Navarrete-Muñoz, Dídac Mauricio.

Revista: en proceso de evaluación en la revista Nutrition. **Factor de impacto:** 2,926 (Quartil 2).

3ª publicación:

Título: Adherence to the Mediterranean diet and quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients.

Autores: Nuria Alcubierre, Esther Rubinat, Montserrat Martínez-Alonso, Alicia Traveset, Joan Valls, Marta Hernández, María Dolores Martínez-González, Minerva Granado-Casas, Carmen Jurjo, Jesús Vioque, Eva María Navarrete-Muñoz, Dídac Mauricio.

Revista: manuscrito en preparación para enviar a publicar.

4ª publicación:

Título: Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus.

Autores: Nuria Alcubierre, Joan Valls, Esther Rubinat, Gonzalo Cao, Aureli Esquerda, Alicia Traveset, Minerva Granado-Casas, Carmen Jurjo, Dídac Mauricio.

Revista: Journal of Diabetes Research 2015;2015:374.178. **Factor de impacto:** 2,164 (Quartil 2)

Revisado el presente trabajo considera que tiene la debida calidad para su presentación y defensa.

Dídac Mauricio

Badalona, 29 de junio de 2015



Centro de Investigación Biomédica en red
Epidemiología y Salud Pública



Eva María Navarrete Muñoz, Investigadora postdoctoral en Epidemiología de la Nutrición del CIBERESP y profesora asociada del Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Universidad Miguel Hernández.

CERTIFICA: que Dña Nuria Alcubierre Calvo ha realizado bajo su dirección la Tesis Doctoral que lleva por título: *Impacto de la retinopatía diabética en los resultados percibidos por el paciente con diabetes mellitus y factores nutricionales asociados.*

Revisado el presente trabajo considera que tiene la debida calidad para su presentación y defensa.

Firmado:

San Joan d'Alacant, 29 de junio de 2015

*¿Qué sería de la vida, si no tuviéramos
el valor de intentar algo nuevo?*

-Vincent Van Gogh.

Financiación del doctorando

1. Ayuda predoctoral de formación en investigación en salud, Instituto de Salud Carlos III FI11/0008 (PS09/01035)
2. Beca para las actividades académicas dirigidas de soporte al profesorado de las universidades públicas del sistema universitario catalán y de la Universitat Oberta de Catalunya (AAD2_2014)
3. Beca de colaboración específica asociada al programa de soporte al profesorado en actividades académicas de la Universitat de Lleida (FDE9)

A Julián

*A Sancho y Hugo, por entender
que sin esfuerzo no hay superación*

Agradecimientos

Porque “la gratitud es la memoria del corazón”, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que me habéis acompañado en este apasionante viaje. Sin vuestro aliento, apoyo y paciencia la consecución de esta tesis no habría sido posible.

Un agradecimiento muy especial al Dr. Dídac Maurício, por abrirme la puerta de la que ha sido “mi casa” estos años, los ojos a nuevas perspectivas e iniciarme en el apasionante mundo de la investigación.

A la Dra. Eva Navarrete, por sus conocimientos, esfuerzo y criterio profesional.

A la Dra. Elvira Fernández, por el soporte académico facilitado.

A Joan y Montse, por haber estado siempre ahí con una sonrisa, ayudándome a descifrar el encriptado mundo de la Estadística.

A Adriana, Esmeralda y Carme, por la enorme ayuda y mejora que supusieron para este manuscrito vuestras revisiones, críticas y comentarios. Por vuestra amistad.

A mis “hermanas doctorandas” Lola, Pilar, Minerva y Raquel por ser una fuente de entusiasmo diario y un ejemplo de compañerismo.

A Esther, ya “doctora”, porque nos situamos a la par en la “rampa de salida” y hemos superado varios naufragios juntas.

A todo el servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Arnau de Vilanova y especialmente al Dr. Albert Lecube, Cristina Moreno, Marta Hernández, Lola, Astrid, Magda, Quíque y Cristina Domínguez, por su colaboración y ayuda.

A Alicia Traveset, Mireia Falguera, Belén Vilanova y al equipo de la Udetma porque su colaboración y esfuerzo han sido imprescindibles para la consecución de estos resultados.

A Jordi Sanahuja, por facilitarme un “espacio en condiciones”.

Mi más sincero reconocimiento a las personas que accedieron a participar de manera desinteresada en este estudio. Por descubrirme con sus comentarios y reflexiones su realidad interna y ayudarme a entender la verdadera dimensión de la palabra “diabetes”.

Quiero expresar mi gratitud a aquellas personas con las que he compartido experiencia docente, Dr. Ángel Rodríguez, Lluís Servià y Dr. José Serrano, por su cálida acogida y sabias explicaciones.

Agradecer la confianza depositada, a los estudiantes de último curso del Grado de Nutrición, por permitirme participar en sus proyectos vitales y de investigación.

A Julián, por entender mis silencios y estar siempre ahí.

A mis hijos, Sancho y Hugo, por vuestra ausencia de reproches. Por hacerme sentir que todavía soy lo más importante de vuestra vida. ¡¡Y, por ser los mejores hermanos!!

A mis padres, Luís y Ángeles, por vuestro apoyo incondicional. ¡¡Una parte de esta tesis es vuestra!!

A mi hermano Ricardo, porque sé que hoy en la distancia estás conmigo.

Un recuerdo emocionado para los que habéis partido, y todavía os siento tan cerca, sé que desde algún sitio me estaréis viendo.

A “mis amigas del alma”, por cuarenta años de amistad sin fisuras. ¡¡Espero que podamos disfrutar, como mínimo, de cuarenta años más!!

Por último, quiero hacer una mención muy especial a “mis pacientes” fuente de inspiración diaria. Y a todas las personas que estos años me han ayudado a buscar la verdad, encontrarla y vivirla.

¡¡MUCHAS GRACIAS A TODOS, POR TODO!!

Resúmenes

Abreviaturas

Presentación

Introducción y marco teórico

1- Diabetes mellitus tipo 2

- 1.1- Aspectos generales de la diabetes tipo 2
- 1.2- Factores de riesgo
 - 1.2.1- Factores de riesgo modificables
 - 1.2.2- Factores de riesgo no modificables
- 1.3- Complicaciones crónicas
 - 1.3.1- Complicaciones microvasculares
 - 1.3.2- Complicaciones macrovasculares
- 1.4- Complicaciones oculares de la diabetes: la retinopatía diabética y el edema macular
- 1.5- Aspectos psicológicos, culturales y educativos de la diabetes mellitus tipo 2

2- Calidad de vida y satisfacción con el tratamiento en el paciente con diabetes

- 2.1- Concepto de calidad de vida
- 2.2- Calidad de vida relacionada con la salud
- 2.3- Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en el paciente con diabetes y en pacientes con retinopatía diabética
- 2.4- La satisfacción con el tratamiento como medida de resultado en el paciente con diabetes y/o retinopatía diabética

3- Dieta y factores nutricionales en la diabetes mellitus tipo 2

- 3.1- La dieta, un elemento terapéutico fundamental en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2
- 3.2- La nutrición como factor de riesgo o protección en la retinopatía diabética
- 3.3- La vitamina D como nuevo factor de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2 y de la retinopatía diabética
- 3.4- Métodos de valoración de la ingesta alimentaria
- 3.5- Calidad de la dieta y resultados informados por el paciente con diabetes

Hipótesis de trabajo y objetivos

Hipótesis de trabajo

Objetivos

Publicaciones

Discusión

Conclusiones

Referencias bibliográficas

Anexos

Resúmenes

Contexto

La retinopatía diabética (RD) es la complicación microvascular más común de la diabetes y la principal causa de ceguera en población adulta en edad laboral. Su diagnóstico y tratamiento tienen un impacto considerable en la calidad de vida del paciente, y conlleva la sobrecarga física y emocional de una enfermedad crónica que precisa un tratamiento indefinido. Desde este punto de vista, la preservación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la satisfacción con el tratamiento constituyen dos objetivos fundamentales para el paciente con diabetes tipo 2 (DM2). La terapia médico-nutricional constituye una piedra angular en el tratamiento de la DM2, y un factor de protección en la aparición y progresión de la RD. En los últimos años, el estudio de los mecanismos fisiológicos que vinculan la ingesta de determinados nutrientes o la exposición a determinados factores ambientales con la prevalencia y gravedad de la RD ha sido un tema controvertido y de creciente interés. Paralelamente, la dieta Mediterránea tradicional ha demostrado ser un patrón alimentario y un modelo idóneo para la prevención y tratamiento de la DM2.

Como hipótesis se plantea que los pacientes con DM2 con RD, en ausencia de otras complicaciones avanzadas de la diabetes, tienen una peor percepción de su calidad de vida y satisfacción con el tratamiento que aquellos pacientes sin esta complicación. También se hipotetiza que estos pacientes presentan un patrón de ingesta alimentaria diferente que los pacientes sin RD. Además, se plantea que sus concentraciones séricas de vitamina D son significativamente inferiores a la de aquellos pacientes sin RD. Y finalmente, proponemos que en los pacientes con DM2 una mayor adherencia a la dieta Mediterránea se asocia, a una mejor CVRS y una mayor satisfacción con el tratamiento. Por ello pretendimos, en primer lugar, explorar la relación de la RD con la calidad de vida y con la satisfacción con el tratamiento en el paciente con DM2. También nos propusimos analizar las diferencias existentes en términos de índices de calidad alimentaria e ingesta de nutrientes (micro y macronutrientes), entre los pacientes con DM2 con y sin RD, y también entre ellos y un grupo control de personas sin diabetes. Otro objetivo fue explorar la asociación entre la deficiencia de

vitamina D y la prevalencia y gravedad de la RD en pacientes con DM2. Y, finalmente, nos propusimos evaluar la asociación entre adherencia a la dieta Mediterránea tradicional y los resultados autopercebidos por el paciente (CVRS y la satisfacción con el tratamiento) en la DM2.

Métodos

Para el primer estudio, en el que se analizó la relación entre la presencia de RD y los resultados informados por el paciente, se diseñó un estudio de casos y controles que incluyó 148 pacientes con RD (casos) y 149 pacientes sin RD (controles). Ninguno de los participantes presentó otras complicaciones avanzadas de la diabetes. Todos los participantes fueron evaluados por una oftalmóloga experta y se clasificó de manera estandarizada la RD y el edema macular. También se recogieron otras variables clínicas y de tratamiento relacionadas con la diabetes. La CVRS y la satisfacción el tratamiento fueron evaluadas a través de cuestionarios específicos validados. En el grupo con RD, se realizó un subanálisis adicional con el objetivo de evaluar el impacto que pudo ejercer en las variables de resultado la gravedad de la RD y del edema macular, así como la fotocoagulación.

Para el estudio sobre los factores nutricionales asociados a la presencia y gravedad de la RD, a partir la muestra anteriormente descrita se incluyeron 146 participantes con RD, y 148 sin RD. Además, se incorporó un grupo control de 148 participantes sin diabetes. La ingesta alimentaria, la adherencia a la dieta Mediterránea y al patrón de dieta saludable se evaluó a través de cuestionarios validados.

Posteriormente, para el subestudio de asociación entre la adherencia a la dieta Mediterránea y los resultados informados por el paciente, se seleccionaron 294 pacientes procedentes de la muestra previa de pacientes con DM2. La adherencia a la dieta Mediterránea se evaluó mediante el índice de calidad alimentaria *relative Mediterranean Diet score* (rMED). Se utilizaron variables clínicas, sociodemográficas, nutricionales y los resultados informados por el paciente procedentes de los dos estudios descritos con anterioridad.

Para el último estudio de asociación entre estado de vitamina D y la presencia y gravedad de la RD, sobre la muestra anterior, se incluyeron 144 pacientes con RD y 139 sin RD.

Resultados

Los pacientes con RD mostraron puntuaciones inferiores en la CVRS, y esta se vio significativamente afectada por la gravedad de la RD. No se encontraron diferencias significativas por lo que respecta a la satisfacción con el tratamiento globalmente considerada, a pesar de que los pacientes con RD mostraron una peor percepción en las dimensiones que de control glucémico. Hubo una interacción significativa entre la duración de la diabetes, el tratamiento con insulina y la presencia de RD para la CVRS. La satisfacción con el tratamiento se vio afectada por la duración de la enfermedad, por la gravedad del edema macular y por el tratamiento con insulina.

Los pacientes con RD mostraron un consumo significativamente inferior de ácidos grasos monoinsaturados, ácido oleico y cafeína. Los pacientes con DM2 presentaron una mayor adherencia a la dieta Mediterránea y a un patrón alimentario más saludable que su población de referencia.

Los pacientes con DM2 con una elevada adherencia a la dieta Mediterránea tuvieron una mayor satisfacción con el tratamiento de la diabetes. Además, un elevado consumo de ácidos grasos insaturados (mono y poliinsaturados), y bajo de saturados se asoció con niveles superiores en la CVRS autopercebida.

Los resultados del último estudio demostraron la asociación entre la hipovitaminosis D y la presencia y gravedad de la RD en los sujetos con DM2.

Conclusiones

- En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin otras complicaciones avanzadas de la diabetes la presencia de retinopatía se asocia a una peor calidad de vida relacionada con la salud. La calidad de vida está influida desfavorablemente por la gravedad de la retinopatía.

- En la diabetes mellitus tipo 2, en ausencia de otras complicaciones avanzadas, los pacientes con retinopatía diabética no presentan una satisfacción con el tratamiento de la diabetes diferente de aquellos sin esta complicación. Sin embargo, los pacientes con retinopatía presentan una peor autopercepción de los dominios que valoran el control glucémico con respecto a aquellos sin retinopatía.
- La gravedad del edema macular influye desfavorablemente en la satisfacción con el tratamiento de la diabetes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- En relación a los hábitos dietéticos y la ingesta de nutrientes, los pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía presentan una menor ingesta de ácido oleico y cafeína. Además, una menor ingesta de ambos nutrientes se asocia también a una mayor gravedad de la retinopatía diabética. No existen diferencias en otros hábitos ni en la ingesta de nutrientes entre pacientes con retinopatía y aquellos que no presentan esta complicación.
- En nuestro ámbito geográfico, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen una mayor adherencia a la dieta Mediterránea y a un patrón de dieta más saludable que su población de referencia sin diabetes.
- Una mayor adherencia a la dieta Mediterránea se asocia a una mayor satisfacción con el tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Un perfil de ingesta de grasa más saludable, esto es un mayor consumo de ácidos grasos mono y poliinsaturados e inferior de saturados, se asocia a una mayor calidad de vida en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Existe una asociación entre el déficit de vitamina D y la presencia y gravedad de la retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en ausencia de otras complicaciones avanzadas de la enfermedad.

Context

La retinopatia diabètica (RD) és la complicació microvascular més comú de la diabetis i la principal causa de ceguesa en població adulta en edat laboral. El seu diagnòstic i tractament tenen un impacte considerable en la qualitat de vida del pacient, i comporta la sobrecàrrega física i emocional d'una malaltia crònica que precisa un tractament indefinit. Des d'aquest punt de vista, la preservació de la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) i la satisfacció amb el tractament constitueixen dos objectius fonamentals per al pacient amb diabetis tipus 2 (DM2). La teràpia mèdica-nutricional constitueix una pedra angular en el tractament de la DM2, i un factor de protecció en l'aparició i progressió de la RD. En els últims anys, l'estudi dels mecanismes fisiològics que vinculen la ingesta de determinats nutrients o l'exposició a determinats factors ambientals amb la prevalença i gravetat de la RD ha estat un tema controvertit i de creixent interès. Paral·lelament, la dieta Mediterrània tradicional ha demostrat ser un patró alimentari i un model idoni per a la prevenció i tractament de la DM2.

Com a hipòtesi es planteja que els pacients amb DM2 amb RD, en absència d'altres complicacions avançades de la diabetis, tenen una pitjor percepció de la seva qualitat de vida i satisfacció amb el tractament que aquells pacients sense aquesta complicació. També es planteja que aquests pacients presenten un patró d'ingesta alimentària diferent que els pacients sense RD. A més, es planteja que les seves concentracions sèriques de vitamina D són significativament inferiors a la d'aquells subjectes sense RD. I finalment, proposem que en els pacients amb DM2 una major adherència a la dieta Mediterrània s'associa a una millor QVRS i a una major satisfacció amb el tractament. Per tot això pretenem, en primer lloc, explorar la relació de la RD amb la qualitat de vida i la satisfacció amb el tractament en el pacient amb DM2. També pretenem analitzar les diferències existents en termes d'índexs de qualitat alimentària i ingesta de nutrients (micro i macronutrients), entre els pacients amb DM2 amb i sense RD, i també entre ells i un grup control de persones sense diabetis. Un altre objectiu és explorar l'associació entre la deficiència de vitamina D i la prevalença i

gravetat de la RD en els pacients amb DM2. I, finalment, ens hem proposat avaluar l'associació entre adherència a la dieta Mediterrània tradicional i els resultats informats pel pacient (QVRS i la satisfacció amb el tractament) en la DM2.

Mètodes

Per al primer estudi, en el qual es va analitzar la relació entre la presència de RD i els resultats informats pel pacient, es va dissenyar un estudi de casos i controls que va incloure 148 pacients amb RD (casos) i 149 pacients sense RD (controls). Cap dels participants va presentar altres complicacions avançades de la diabetis. Tots els participants van ser avaluats per una oftalmòloga experta i es va classificar de manera estandarditzada la RD i l'edema macular. També es van recollir altres variables clíniques i de tractament relacionades amb la diabetis. La QVRS i la satisfacció amb el tractament van ser avaluades a través de qüestionaris específics validats. En el grup amb RD, es va realitzar un subanàlisi addicional amb l'objectiu d'avaluar l'impacte que va exercir en les variables de resultat la gravetat de la RD i de l'edema macular, així com la fotocoagulació.

Per a l'estudi sobre els factors nutricionals associats a la presència i gravetat de la RD, sobre la mostra anteriorment descrita es van incloure 146 participants amb RD i 148 sense RD. També es va incorporar un grup control de 148 participants sense diabetis. La ingesta alimentària, l'adherència a la dieta Mediterrània i al patró de dieta saludable es van avaluar a través de qüestionaris validats.

Posteriorment, per al subestudi d'associació entre l'adherència a la dieta Mediterrània i els resultats informats pel pacient, es van seleccionar 294 pacients procedents de la mostra prèvia de pacients amb DM2. L'adherència a la dieta Mediterrània es va avaluar mitjançant l'índex de qualitat alimentària *relative Mediterranean Diet score* (rMED). Es van utilitzar variables clíniques, sociodemogràfiques i nutricionals i els resultats informats pel pacient procedents dels dos estudis descrits amb anterioritat.

Per a l'últim estudi d'associació entre l'estat de la vitamina D i la presència i gravetat de la RD, sobre la mostra anterior, es van seleccionar 144 pacients amb RD i 139 sense RD.

Resultats

Els pacients amb RD van mostrar puntuacions inferiors en la QVRS, i aquesta es va veure significativament afectada per la gravetat de la RD. No es van trobar diferències significatives pel que fa a la satisfacció amb el tractament globalment considerada, malgrat que els pacients amb RD van mostrar una pitjor percepció del control glucèmic. Va haver-hi una interacció significativa entre la durada de la diabetis, el tractament amb insulina i la presència de RD per a la QVRS. La satisfacció amb el tractament es veure afectada per la duració de la malaltia, la gravetat de l'edema macular i pel tractament amb insulina.

Els pacients amb RD van mostrar un consum significativament inferior d'àcids grassos monoinsaturats, àcid oleic i cafeïna. Els pacients amb DM2 van presentar una major adherència a la dieta Mediterrània i a un patró alimentari més saludable que la seva població de referència.

Els pacients amb DM2 amb una elevada adherència a la dieta Mediterrània van tenir una major satisfacció amb el tractament de la diabetis. A més, un elevat consum d'àcids grassos insaturats (mono i poliinsaturats), i baix de saturats es va associar amb nivells superiors en la QVRS autopercebuda.

Els resultats del nostre últim estudi van demostrar l'associació entre la hipovitaminosi D i la presència i gravetat de la RD en els subjectes amb DM2.

Conclusions

- En els pacients amb diabetis mellitus tipus 2 sense altres complicacions avançades de la diabetis, la presència de la retinopatia s'associa a una pitjor percepció de la seva qualitat de vida relacionada amb la salut. La qualitat de vida és va veure influïda desfavorablement per la gravetat de la retinopatia.

- En la diabetis mellitus tipus 2, en absència d'altres complicacions avançades, els pacients amb retinopatia no presenten una satisfacció amb el tractament de la diabetis diferent d'aquells sense aquesta complicació. No obstant això, els pacients amb aquesta complicació van tenir una pitjor autopercepció dels dominis que valoren la percepció de control glucèmic respecte a aquells sense retinopatia.
- La gravetat de l'edema macular va tenir un impacte desfavorable sobre la satisfacció amb el tractament en els pacients amb diabetis mellitus tipus 2.
- En relació a la ingesta de nutrients i al patró alimentari, els pacients diabètics tipus 2 amb retinopatia diabètica presenten una menor ingesta d'àcids grassos monoinsaturats, àcid oleic i cafeïna. A més a més, una menor ingesta de tots dos nutrients es va associar a una major gravetat de la retinopatia diabètica. No va haver-hi diferències en altres hàbits ni en la ingesta de nutrients entre els pacients amb retinopatia i aquells que no presenten aquesta complicació.
- Al nostre àrea geogràfica, els pacients amb diabetis mellitus tipus 2 tenen una major adherència a la dieta Mediterrània i a un patró de dieta més saludable que la seva població de referència sense diabetis.
- Una major adherència a la dieta Mediterrània s'associa a una major percepció de la satisfacció amb el tractament en els pacients amb diabetis mellitus tipus 2.
- Un perfil d'ingesta de greix més saludable, un major consum d'àcids grassos mono i poliinsaturats i inferior de saturats, es va associar a una major qualitat de vida relacionada amb la salut en els pacients amb diabetis mellitus tipus 2.
- Menors concentracions sèriques de vitamina D es van associar amb la prevalença i gravetat de la retinopatia en els pacients amb diabetis mellitus tipus 2, sense altres complicacions avançades de la malaltia.

Background

Diabetic retinopathy (DR) is the most common microvascular complication of diabetes and the main cause of blindness among adult population of working age. Its diagnosis and treatment have a great impact on patients' lifestyle, and involves a physical and emotional overload of a chronic disease that needs an indefinite treatment. Thus, the preservation of health-related quality of life (HRQoL) and the treatment satisfaction constitute two fundamental objectives for the patient with type 2 diabetes (DM2). Medical nutrition therapy is the cornerstone of the treatment of DM2 and a protection factor in the appearance and progression of DR. In recent years, the study of physiological mechanisms that link intake of certain nutrients or the exposure to certain environmental factors, to the prevalence and severity of DR has been a debated and interesting subject. Parallel to this, the Mediterranean diet has demonstrated that is a nutritional pattern and a perfect model for prevention and treatment of DM2.

As a hypothesis, it has been explained that patients with DM2 and DR, without other advanced complications of diabetes, have a worse perception of their quality of life and worse treatment satisfaction than those who do not have this complication. Another hypothesis is that these patients show a different standard of dietary intake from patients without DR. Their serum concentrations of vitamin D are significantly lower than those subjects without DR. Finally, we suggest that in patients with DM2 a better adherence to the Mediterranean diet is associated with a better perception of their HRQoL and a greater treatment satisfaction. For all these reasons, we pretend, first of all, to explore the relation between DR and quality of life and also treatment satisfaction in patients with DM2. We also expect to analyse the differences as regards rates of dietary quality and intake of certain nutrients (micro and macronutrients) between patients with DM2 with and without DR, and also between them and a reference without diabetes. Another objective is to explore the association between vitamin D deficiency and prevalence and severity of DR in patients with DM2.

Finally, we intend to evaluate the association between the adherence to the traditional Mediterranean diet and HRQoL and treatment satisfaction in DM2.

Methods

For the first study, the relation between the DR presence and patient-reported outcomes was analysed, a study of cases and controls was designed which included 148 DR patients (cases) and 149 patients without DR (controls). None of the participants showed other advanced complications of diabetes. All of them were evaluated by an expert ophthalmologist and were classified in a standard way for the DR and macular oedema. Also, other clinical and treatment variables related to diabetes were collected. HRQoL and treatment satisfaction were evaluated through specific and validated questionnaires. An additional analysis was performed in DR group to evaluate the impact of DR severity and macular oedema in the outcome variables, as well as photocoagulation.

For the study of nutritional factors associated with the DR presence and severity, 146 participants with DR and 148 without DR were included from the sample described above. Another control group of 148 participants without diabetes was also included. Dietary intake, adherence to Mediterranean diet and healthy diet were evaluated through validated questionnaires.

Subsequently, to undertake the secondary study of association between adherence of Mediterranean diet and patient-reported outcomes, 249 patients were chosen from the previous sample of DM2 patients. Adherence to Mediterranean diet was evaluated with the dietary quality index *relative Mediterranean Diet score* (rMED). Clinical, sociodemographic and nutritional variables were used, in addition to and patient-reported outcomes that came from both studies described above.

For the final study of the association between vitamin D status and the presence and severity of DR, from the previous sample, we selected 144 patients with DR and 139 without DR.

Results

Patients with DR showed lowest scores in HRQoL and this was significantly affected by severity of diabetic retinopathy. There were not significant differences regarding treatment satisfaction,

although DR patients showed a worse perception of glycaemic control. There was a significant interaction between duration of diabetes, insulin treatment and DR presence for HRQoL. Treatment satisfaction was affected by the duration of the disease, severity of macular oedema and insulin therapy.

DR patients showed a significant lower consumption of monounsaturated fats, oleic acid and caffeine. DM2 patients showed a greater adherence to Mediterranean diet and healthier diet than their reference population.

DM2 patients with higher adherence to Mediterranean diet obtained greater treatment satisfaction. In addition, high consumption of unsaturated fats (mono and polyunsaturated), and low consumption of saturated fats was associated with higher levels in self-perceived HRQoL.

The results of our latest study proved the association between hypovitaminosis D and prevalence and severity of DR in patients with DM2.

Conclusions

- In patients with type 2 diabetes mellitus without other advanced complications of diabetes, the presence of diabetic retinopathy is associated with a worse health-related quality of life. Quality of life is unfavourably influenced by severity of the retinopathy.
- In type 2 diabetes mellitus, in the absence of other advanced complications, patients with diabetic retinopathy do not show a different diabetes treatment satisfaction from those who do not have this complication. However, patients with retinopathy present a worse self-perception of glycaemic control than those without retinopathy.
- Macular oedema severity has an unfavourable influence on diabetes treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes mellitus.
- Regarding dietary habits and intake of nutrients, patients with type 2 diabetes with retinopathy present lower intake of oleic acid and caffeine. Moreover, lower intake of both nutrients is associated with a greater severity of diabetic retinopathy. There are no differences in other

habits or intake of nutrients among patients with retinopathy and those without this complication

- In our geographical area, patients with type 2 diabetes mellitus have a greater adherence to the Mediterranean diet and healthy diet than their reference population without diabetes.
- Greater adherence to the Mediterranean diet is associated with greater treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes mellitus.
- A profile of healthy intake of fat, meaning increased intake of mono and polyunsaturated fats and lower intake of saturated fats, is associated with better health-related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus.
- There is an association between vitamin D deficiency and the presence and severity of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus, in the absence of other advanced complications of this disease.

Abreviaturas

1,25-dihidroxivitamina D3	1,25(OH) ₂ D3
25-hidroxivitamina D3	25(OH)D3
ADA	American Diabetes Association
ADDQoL	Audit of Diabetes Dependent Quality of Life
aHEI	alternate Healthy Eating Index
aMED	alternate Mediterranean Diet score
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
ES-DQoL	Cuestionario de Calidad de Vida en Diabetes
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FDA	Food and Drug Administration
FGF23	Fosfatona
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
INE	Instituto Nacional de Estadística
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LRT	Likelihood ratio test
LVQoL	Low Vision Quality of Life Questionnaire
MedDiet	Dieta Mediterránea tradicional
MUFA	Ácido graso monoinsaturado
NEI-VFQ-25	National Eye Institute-Visual Function questionnaire 25-item
OR	Odds ratio
OMS	Organización Mundial de la Salud

PAID	Escala de las Áreas Problemáticas en la Diabetes
PREDIMED	Estudio de Prevención con Dieta Mediterránea
PRO	Resultados Informados por el Paciente
PTH	Parathormona
PUFA	Ácido graso poliinsaturado
QUALYs	Años de vida ajustados por la calidad
RetDQoL	Retinopathy-Dependent Quality of Life
RetTSQ	Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire
rMED	relative Mediterranean Diet score
SFA	Ácido graso saturado
SF-36	Short-Form-36 Health Survey
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VisQoL	Vision and Quality of Life Index
WB	Well-Being
WHOQoL	World Health Organization Quality of Life

Presentación

Esta tesis doctoral está organizada según las directrices de la normativa aprobada por el acuerdo número 19/2002 de la Universidad de Lleida para la presentación de tesis doctorales en formato de artículos.

Con ella hemos pretendido iniciar una línea de investigación que tiene como objetivos evaluar la relación que tiene la retinopatía diabética con los resultados informados por el paciente con diabetes mellitus tipo 2, y con los factores nutricionales asociados a la presencia y gravedad de la misma.

Los resultados obtenidos de esta investigación científica están descritos en forma de las publicaciones científicas que siguen.

1^{er} Artículo

Título: A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications.

Autores: Nuria Alcubierre, Esther Rubinat, Alicia Traveset, Montserrat Martínez-Alonso, Marta Hernandez, Carmen Jurjo, Dídac Mauricio.

Revista: Health and quality of life outcomes 2014;12:131.

Factor de impacto: 2,120 (cuartil 2)

2^o Artículo

Título: Association of low oleic acid and caffeine intake with diabetic retinopathy in type 2

diabetic patients.

Autores: Nuria Alcubierre, Esther Rubinat, Mireia Falguera, Joan Valls, Alicia Traveset, M^a Belén Vilanova, Josep Ramón Marsal, Marta Hernández, Minerva Granado-Casas, María Dolores Martínez-González, Carmen Jurjo, Josep Franch-Nadal, Jesús Vioque, Eva María Navarrete-Muñoz, Dídac Mauricio.

Revista: en proceso de evaluación en la revista Nutrition.

Factor de impacto: 2,926 (cuartil 2)

3^{er} Artículo

Título: Adherence to the Mediterranean diet, quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients.

Autores: Nuria Alcubierre, Montse Martínez-Alonso, Esther Rubinat, Alicia Traveset, Joan Valls, Marta Hernández, María Dolores Martínez-González, Minerva Granado-Casas, Carmen Jurjo, Jesús Vioque, Eva María Navarrete-Muñoz, Dídac Mauricio.

Revista: manuscrito en preparación para enviar a publicar.

4^o Artículo

Título: Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus.

Autores: Nuria Alcubierre, Joan Valls, Esther Rubinat, Gonzalo Cao, Aureli Esquerda, Alicia Traveset, Minerva Granado-Casas, Carmen Jurjo, Dídac Mauricio.

Revista: Journal of Diabetes Research 2015;2015:374.178.

Factor de impacto: 2,164 (cuartil 2), y en su denominación anterior Experimental Diabetes Research (cuartil 1)

Publicaciones adicionales en las que ha participado la doctoranda durante su periodo de formación.

Alonso N, Traveset A, Rubinat E, Ortega E, Alcubierre N, Sanahuja J, Hernández M, Betriu A, Jurjo C, Fernández E, Mauricio D. Type 2 diabetes-associated carotid plaque burden is increased in patients with retinopathy compared to those without retinopathy. Cardiovasc Diabetol 2015;14:33.

Alvarado-Martel D, Cañas F, Velasco R, Alcubierre N, López-Ríos L, Rius F, Nóvoa FJ, Carrillo A, Hernández M, Wägner AM, Mauricio D. Design, construction and implementation of an online platform for patients with type 1 diabetes: Encodiab. Patient Preference and Adherence 2015;9:767-775.

Introducción y marco teórico

1- Diabetes mellitus tipo 2

1.1- Aspectos generales de la diabetes mellitus tipo 2

Bajo el término diabetes mellitus se agrupa un conjunto heterogéneo de enfermedades metabólicas, no transmisibles, caracterizadas por una elevación de la glucemia y por el desarrollo potencial de complicaciones microvasculares y cardiovasculares. La presencia de dichas complicaciones lleva implícito un aumento sustancial de la morbilidad y una reducción importante de la calidad de vida¹.

Aunque la etiopatogenia de la diabetes mellitus es multifactorial y presenta características fenotípicas diferentes, podemos distinguir dos tipos más frecuentes²:

- Diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Es un proceso frecuentemente de naturaleza autoinmune con factores genéticos contribuyentes que provocan la destrucción de las células β de los islotes pancreáticos. Representa el 5-10% de las personas con diabetes.
- Diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Representa el 90-95% de los casos. En los primeros estadios, tiene frecuentemente un desarrollo gradual y asintomático, con ausencia de los síntomas clásicos de la hiperglucemia (polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso). No suele requerir tratamiento con insulina en las etapas tempranas y puede ser diagnosticada de forma tardía. En su patogenia se combinan la resistencia a la insulina y una respuesta de secreción compensatoria de insulina insuficiente. A la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono hay que sumar habitualmente la de los lípidos y proteínas. En el desarrollo de las complicaciones macroangiopáticas intervienen factores de riesgo cardiovascular tanto modificables como no modificables.

En las últimas décadas, estamos asistiendo a un incremento exponencial de la DM2 a nivel mundial, habiendo adquirido dimensiones epidémicas a nivel global. La mayor

exposición a factores de riesgo (obesidad abdominal, aumento de la esperanza de vida, sedentarismo, o la transición nutricional) explican el aumento de su prevalencia^{3,4}.

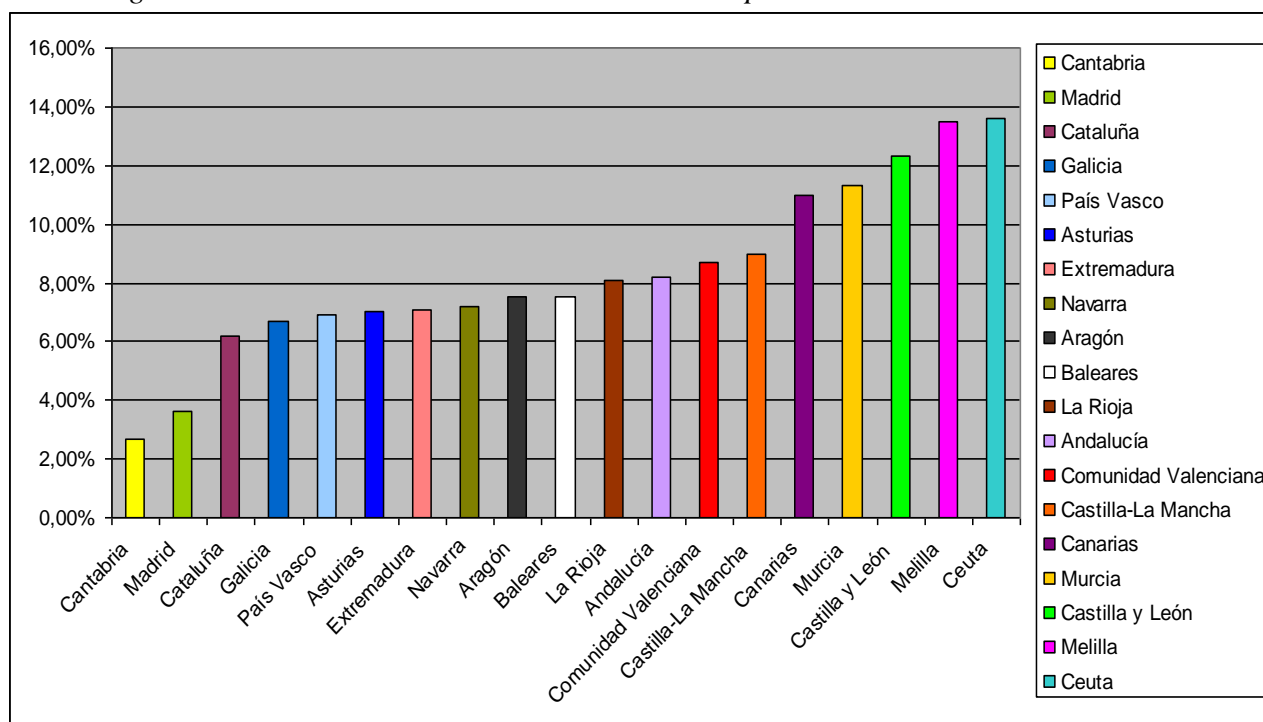
Actualmente, se estima que existen un total de 382 millones de personas afectadas por la DM2 a nivel mundial (8,3% de la población adulta)⁵. Estas cifras se verán incrementadas considerablemente en el año 2035, cuando las previsiones se cifran en 592 millones de personas, o lo que es lo mismo una de cada diez personas adultas en el mundo será diabética. La DM2 representa aproximadamente un 85-95% del total de los casos de diabetes en los países desarrollados, y puede alcanzar un porcentaje todavía mayor en los países con ingresos medios y bajos. Aproximadamente, la mitad de esta población tiene una edad comprendida entre 40 y 59 años, y un 80% vive en países de ingresos medios o bajos. Además, como enfermedad de curso silente, del total de personas afectadas 175 millones tienen una diabetes no diagnosticada⁵.

En España, desde 1992, se han llevado a cabo diferentes estudios en varias comunidades autónomas con el objetivo de conocer la prevalencia de DM2 conocida, ignorada y de intolerancia oral a la glucosa. Estos estudios mostraron un incremento de la prevalencia de DM2 en España, que pasaría del 6,2% (grupo de edad entre 30-65 años) y 10% (grupo de edad 30-89 años) en 2002 a un 13,8% en 2010^{4,6}. En el año 2009, la Encuesta Nacional de Salud mostró una tendencia ascendente en la prevalencia de la DM2 conocida en España respecto a las dos ediciones anteriores: 2003 (5,2%), 2006 (6%), 2009 (7,7%). Existe una distribución heterogénea en función de la comunidad autónoma⁷ (*Figura 1*).

A su elevada prevalencia a nivel mundial, hay que añadir su elevado impacto social, económico y en términos de calidad de vida. Podemos considerar que los factores que más directamente inciden en el coste de una enfermedad como la diabetes son: su duración, las complicaciones de la misma y su prevalencia⁸. En los últimos años, se ha

constatado que los costes económicos y humanos de la diabetes siguen aumentando de forma exponencial en todo el mundo, dado el aumento paulatino del gasto sanitario de la DM2.

Figura 1. Prevalencia estimada de casos de DM2 por Comunidad Autónoma en 2009



Fuente: Encuesta Europea de Salud. INE

1.2- Factores de riesgo

1.2.1- Factores de riesgo modificables

- *Control del peso y dieta*

En la prevención y en el tratamiento de la diabetes es fundamental la modificación del estilo de vida. Desde este punto de vista, el sobrepeso y la obesidad constituyen el principal factor de riesgo modificable, tanto para la aparición como para un adecuado control de la enfermedad. Entre los pacientes obesos, aquellos con obesidad abdominal son los que presentan un mayor riesgo metabólico y cardiovascular⁹. Desde este punto de vista, la adherencia a una dieta equilibrada es fundamental en la prevención de las enfermedades crónicas. La evidencia científica reciente, cada vez más, apoya que una

buena adherencia a la dieta Mediterránea se asocia con un riesgo significativamente inferior de algunas enfermedades como la DM2¹⁰.

- *Sedentarismo*

El estilo de vida sedentario es una tendencia social que se ha visto incrementada notablemente en las últimas décadas por múltiples factores (nuevas tecnologías, creciente urbanización, mayor acceso a los transportes, etc). Además, el sedentarismo *per se* constituye un factor de riesgo exógeno determinante en el desarrollo de la obesidad y de la DM2¹⁰. Es otro de los factores de riesgo modificables más relevantes.

- *Tabaquismo*

El tabaco se considera un factor predictivo de mortalidad cardiovascular, muerte prematura y complicaciones microvasculares en el paciente con DM2, a pesar de la ganancia de peso que implica su deshabituación. Desde hace varias décadas están ampliamente aceptados los efectos deletéreos que tiene el tabaquismo en la captación periférica de insulina y en su homeostasis¹¹.

1.2.2- Factores de riesgo no modificables

- *Edad, sexo, grupo étnico y predisposición genética*

Existe una mayor incidencia de DM2 en aquellos grupos de población de edades más avanzadas, a pesar de que en los últimos años estamos asistiendo a una disminución en la edad de aparición, con un incremento en adultos jóvenes y adolescentes^{4,12}. La prevalencia de DM2 es superior en mujeres y en determinados grupos étnicos como los indios Pima, la población de Nauru o nativos de Sandy Lake^{4,13}. Asimismo, podemos observar en las últimas décadas un crecimiento exponencial en aquellos países que presentan a una mayor occidentalización de su estilo de vida (China, India, Brasil, Méjico, etc)^{5,14}. Aunque los factores ambientales son cruciales en el desarrollo de la DM2, existe una amplia evidencia sobre la base genética de la enfermedad.¹⁵

1.3- Complicaciones crónicas

1.3.1- Complicaciones macrovasculares

Se denomina macroangiopatía diabética al conjunto de lesiones ateroscleróticas producidas en los vasos de mediano y gran calibre que se desarrolla en los pacientes con diabetes. Este término incluye la enfermedad cerebrovascular, la cardiopatía isquémica y la vasculopatía periférica¹⁸. Las alteraciones metabólicas y hemodinámicas de la diabetes, influidas por factores genéticos y ambientales, contribuyen al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica en el paciente con diabetes¹⁶. Los pacientes diabéticos tienen un riesgo entre 2 y 4 veces superior de enfermedad cardiovascular, siendo ésta responsable del 65% de los fallecimientos en esta población¹⁷. Todo ello indica la necesidad de un abordaje terapéutico multifactorial ambicioso, centrado primeramente en la corrección de los factores de riesgo cardiovascular modificables (tabaquismo, obesidad, sedentarismo, dislipemia, hiperglucemia, e hipertensión arterial), y secundariamente en el diagnóstico precoz de las complicaciones una vez que estas ya están instauradas^{16,17}.

1.3.2- Complicaciones microvasculares

La microangiopatía diabética es la afectación de los pequeños vasos arteriales, y se caracteriza por un engrosamiento de la membrana basal de los mismos, un aumento de la permeabilidad de la pared y una disminución de la luz vascular; todo ello acaba provocando una hipoxia en el territorio afectado: retina, glomérulo renal y nervio periféricos, como órganos diana clásicos de este tipo de complicación¹⁸. Los principales factores de riesgo implicados en la aparición y progresión de las complicaciones microangiopáticas son: tiempo de evolución de la enfermedad, mal control glucémico e hipertensión arterial¹⁶.

- *Nefropatía diabética*

La primera manifestación de la nefropatía diabética es la microalbuminuria (excreción urinaria entre 30 y 300mg de albúmina/día). Alrededor de la mitad de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la presentan en algún momento. De estos, un tercio progresará hacia proteinuria, una tercera parte se mantendrá en este estadio, y otra tercera parte volverá a una excreción de albúmina normal. Una vez que la proteinuria está establecida, la progresión hacia la enfermedad renal terminal es inevitable¹⁶. Su diagnóstico temprano tiene repercusiones clínicas importantes en el manejo de la enfermedad, no sólo por la detección de la misma, sino por considerarse un marcador fiable de riesgo vascular y pronóstico de enfermedad cardiovascular^{16,19}.

- *Neuropatía diabética*

La neuropatía diabética abarca un conjunto de alteraciones neurológicas (mono y polineuropatías, plexopatías y radiculopatías) altamente prevalentes en el paciente con diabetes mellitus, caracterizadas por una degeneración axonal y la subsiguiente desmielinización segmentaria²⁰.

1.4.-Complicaciones oculares de la diabetes: la retinopatía diabética y el edema macular

La retinopatía diabética (RD) es la complicación microvascular más común de la diabetes y la principal causa de ceguera en población adulta en edad laboral. Su incidencia aumenta con el tiempo de duración de la diabetes, de tal forma que después de 20 años de evolución hasta el 60% de los pacientes con DM2 la presentan en alguno de sus estadios²¹. Yau y cols. han descrito que la prevalencia mundial de RD es de 93 millones de personas: 17 millones con RD proliferativa, 21 millones con edema macular, y 28 millones con afectación visual. Además, describieron que el 35% de los sujetos diabéticos la presentan en algún grado²². En España, la prevalencia de RD en pacientes con DM2 varía según los estudios y el diseño de los mismos,

entre el 7,8 % (País Vasco) y el 34,5% (Extremadura), y en los últimos años se ha observado un descenso significativo de su prevalencia^{23,24,25} El estudio MADIABETES, realizado en población con DM2 procedente de 56 centros de atención primaria de la Comunidad de Madrid, situó la incidencia de RD en 2,43 por cada 100 pacientes/año, y la incidencia acumulada durante los cuatro años del estudio en 8,1%²⁶.

Los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de la RD son: duración de la diabetes, edad de inicio de la misma, factores genéticos, mal control glucémico, hipertensión arterial, dislipemia, nefropatía, obesidad y embarazo²⁷. A pesar de la estrecha relación existente entre la hiperglucemia crónica y la lesión vascular retiniana, podemos confirmar la implicación que tiene en la aparición y/o progresión de la RD la existencia de ciertos marcadores genéticos²⁸.

Esta microangiopatía secundaria, de etiopatogenia compleja, se caracteriza por el desarrollo de lesiones típicas como alguna o varias de las siguientes: presencia de microaneurismas, hemorragias de número y tamaño variable, exudados duros con depósitos intrarretinianos de lípidos y proteínas, exudados blandos, cambios venosos, neovascularización y engrosamiento retiniano²⁹. La aparición de microaneurismas retinianos acostumbra a ser la primera manifestación clínica de la RD no proliferativa^{27,28}.

Según la Clasificación Clínica Internacional³⁰, la RD se clasifica clínicamente en:

- Sin RD aparente. Clínicamente no se encuentran alteraciones.
- RD no proliferativa
 - RD no proliferativa leve. Presencia de microaneurismas.
 - RD no proliferativa moderada. Incluye la presencia de microaneurismas asociado a menos de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes, exudados duros, exudados algodonosos, tortuosidad venosa en 1 solo cuadrante.

- RD no proliferativa grave. Sin signos de RD proliferativa y con una o más de las siguientes características:
 - Tortuosidad en al menos dos o más cuadrantes.
 - Más de 20 hemorragias en cada uno de los cuatro cuadrantes.
 - Anomalías microvasculares intrarretinianas en uno o más cuadrantes.
- RD no proliferativa muy grave. Microaneurismas junto con al menos dos de los hallazgos anteriores.
- RD proliferativa. Presencia de hemorragias vítreas o prerretinianas, o neovascularización de localización y extensión variable.

Dada la sintomatología silente de la RD en sus primeros estadios, la ADA recomienda una exploración oftalmológica completa en el momento del diagnóstico en los pacientes con DM2⁸. Posteriormente, se aconseja un seguimiento periódico en función del riesgo visual asociado en cada caso. La pantocoagulación con láser es el tratamiento de elección para los casos avanzados de retinopatía no proliferativa grave y de retinopatía proliferativa, ya que reduce el riesgo de pérdida de visión²⁸. Los fármacos antiangiogénicos también se utilizan con determinadas indicaciones en caso de neovascularización retiniana³¹. El tratamiento mediante vitrectomía debe practicarse en aquellos supuestos de hemorragia vítrea no reabsorbida de forma espontánea y cuando haya desprendimiento de retina con riesgo de afectación macular²⁸.

El edema macular diabético constituye la principal causa de pérdida visual en el paciente con DM2 y, aunque puede presentarse en cualquier estadio de RD, es más prevalente en las formas más graves y en personas de edad más avanzada. Conforme aumenta el número de microaneurismas, se incrementa la permeabilidad vascular de los capilares de la retina lo que acaba favoreciendo la aparición del edema en el área macular. Clínicamente, se caracteriza por

un engrosamiento de la retina en el área macular que puede acompañarse de exudados duros depositados en las capas externas de la retina o en el espacio subretiniano, que provoca una disminución de agudeza visual central y deformación de las imágenes³².

El edema macular se clasifica según el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) en³⁰:

- Sin edema macular. Ausencia de engrosamiento retiniano y exudados.
- Con edema macular aparentemente presente. Hay presencia aparente de engrosamiento y exudados.
- Edema macular presente.
 - Leve. Engrosamiento de la retina y presencia de exudados alejados de la mácula.
 - Moderado. Engrosamiento de la retina y presencia de exudados en la parte posterior cerca de la parte central de la mácula.
 - Grave. La parte central de la mácula se ve comprometida por el engrosamiento de la retina o la presencia de exudados.
- Edema macular clínicamente significativo se define por:
 - Un engrosamiento retiniano a 500 micras o menos del centro de la fovea.
 - Presencia de exudados duros a 500 micras o menos del centro de la fovea asociados con engrosamiento adyacente.
 - Presencia de zonas de engrosamiento retiniano del tamaño de un diámetro papilar o más, desde el centro de la fovea.

El edema macular es un proceso patológico complejo causado por múltiples factores (estrés oxidativo, elevados niveles de factor de crecimiento endotelial vascular, trombosis venosa de la retina, etc). A pesar de que los tratamientos oftalmológicos para el edema macular incluyen la fotocoagulación con láser, la cirugía y la farmacoterapia ocular, en los últimos años, la

administración intraocular de agentes anti-VEGF se ha convertido en la primera línea de tratamiento.³³ Este tratamiento debe acompañarse también de una intervención terapéutica adecuada sobre sus factores de riesgo (control glucémico, hipertensión y dislipemia)⁸.

1.5- Aspectos psicológicos, culturales y educativos de la diabetes tipo 2

El diagnóstico de la diabetes sitúa al individuo y a su entorno ante una nueva e inesperada situación. Conlleva la sobrecarga emocional de una enfermedad que “no se cura”, que precisa tratamiento indefinido y medidas terapéuticas basadas en cambios importantes en los hábitos de vida (dieta, actividad física, y seguimiento del tratamiento farmacológico)³⁴.

En las últimas décadas, asistimos a un enfoque más personalizado de la enfermedad en el que se contemplan factores psicológicos, socioculturales y la implicación que la presencia de los mismos tiene en el paciente o más concretamente en su estado de salud y en su calidad de vida. El hecho es que, en muy pocas enfermedades depende tanto el éxito terapéutico de la actitud del paciente, de la dinámica de la familia o el entorno y de la relación profesional médico-paciente como en la diabetes tipo 2³⁵.

En este contexto, la educación diabetológica, entendida como el proceso educativo a través del cual se facilita a las personas afectadas de diabetes y a su entorno los conocimientos, actitudes y estrategias de afrontamiento necesarias para el correcto automanejo de su enfermedad, constituye un pilar fundamental en el tratamiento integral de la enfermedad³⁶.

2- Calidad de vida y satisfacción con el tratamiento en el paciente con diabetes

2.1- Concepto de calidad de vida

Aunque la preocupación por el bienestar, la satisfacción personal y la felicidad la podemos constatar desde antiguo, no fue hasta la década de los 60 cuando los científicos sociales anglosajones manifestaron un interés creciente por el constructo de la calidad de vida y por su evaluación³⁷. La obra de Galbraith se hizo eco de su preocupación, por lo que supondría un

crecimiento económico ilimitado, afirmando que: *“lo importante no es la cantidad de nuestros productos sino la calidad de vida de nuestro pueblo”*³⁸.

En la década de los 70, el concepto de calidad de vida incorpora una dimensión subjetiva, entendida como sinónimo de bienestar y satisfacción personal³⁹. Posteriormente, algunos autores incidieron en la necesidad de acotar el término con el fin de evitar el solapamiento con otros conceptos como satisfacción con la vida, felicidad o bienestar psicológico. En 1994, la OMS definió la calidad de vida como *“la percepción que tiene el individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y del sistema de valores en el que vive y en relación con sus metas, expectativas e intereses”*³⁷. Así, el constructo “calidad de vida” traspasa la barrera de lo puramente material e integra aspectos de adaptabilidad, afrontamiento personal, bienestar personal, social y cultural. Esta nueva aproximación introduce un nuevo matiz: la capacidad moduladora que tienen los valores personales y las variables sociológicas en la calidad de vida⁴⁶. Esta evolución en el constructo dota a la calidad de vida de complejidad y pone de manifiesto su carácter multidimensional y subjetivo a la par que justifica su interés de salvaguarda desde diferentes disciplinas (sociales, humanísticas y científicas)⁴⁰.

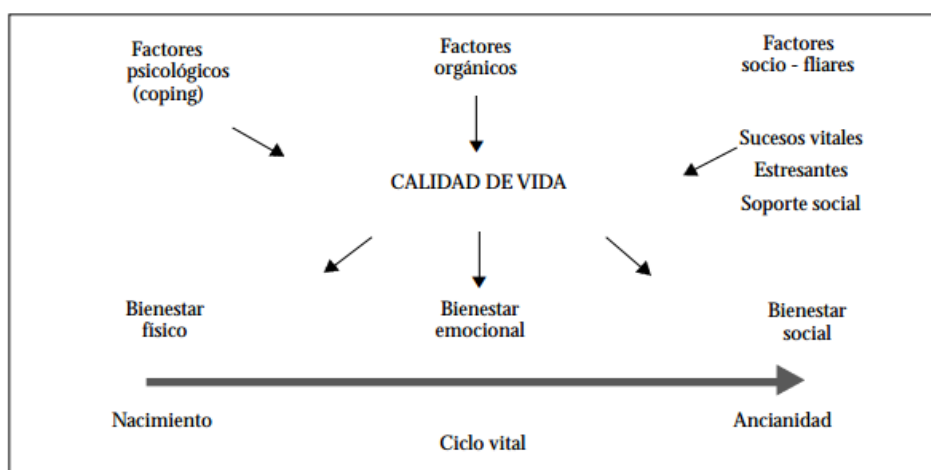
2.2- Calidad de vida relacionada con la salud

La aproximación más holística a la salud, a la que estamos asistiendo en estas últimas décadas, obliga a la incorporación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) como medida de resultado intermedia o final de los procesos relacionados con la enfermedad y/o con su tratamiento^{34,35}.

Erickson y cols. definieron la CVRS como: *“el valor asignado a la duración de la vida en función de la percepción de limitaciones físicas, psicológicas, sociales y de disminución de oportunidades a causa de la enfermedad, sus secuelas, su tratamiento y/o políticas de salud”*⁴¹. Esta aproximación no ha estado exenta de críticas; la no incorporación del grado de bienestar (físico, psíquico y social), del que se hace eco la definición de salud de la OMS,

obliga conceptualmente a algunos autores a ir un paso más allá. Schwartzmann y cols³⁷. formularon un modelo más dinámico, que incorporó las continuas interacciones entre sujeto y entorno (*Figura-3*). La variable resultado de este modelo expresa el grado de satisfacción con la vida y de bienestar (físico, emocional y social), sin obviar aspectos personales tan relevantes como las creencias, expectativas, procesos de afrontamiento, ciclo vital y sistema de valores. Todo ello nos explicaría la débil asociación, en algunos casos, entre estado de salud y calidad de vida^{34,36}.

Figura 3. Modelo de calidad de vida relacionado con la salud de Schwartzmann



2.3- Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en el paciente con diabetes y en pacientes con retinopatía diabética

La *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos definió los resultados percibidos por el paciente (*Patient Reported Outcomes-PRO*) como “la medición de cualquier aspecto del estado de salud de un paciente que viene informado por él mismo, sin que dichas respuestas sean interpretadas por un médico o por cualquier otra persona”. En este contexto, la CVRS se ha convertido en el resultado informado por paciente más relevante y ha sido objeto de numerosas investigaciones⁴².

Desde un punto de vista clínico, en los últimos años la CVRS también se ha convertido en una variable de resultado decisiva en la evaluación de los procesos de salud⁴². La preservación de

la calidad de vida constituye uno de los objetivos prioritarios en el tratamiento de enfermedades crónicas como la diabetes⁴³. Los cuestionarios de evaluación de la CVRS en el paciente con diabetes y/o retinopatía pueden clasificarse en genéricos y específicos⁴⁴. Los cuestionarios genéricos más utilizados para la exploración de la calidad de vida en el paciente con diabetes en España son el WHOQoL, el SF-36 y el EuroQoL⁷⁵. No son de uso exclusivo para el paciente con diabetes y/o retinopatía y su uso nos aporta, como principal beneficio, las potenciales comparaciones entre sujetos con diferentes enfermedades o condiciones⁴⁵ (*Tabla 1*).

Los cuestionarios específicos de enfermedad o condición, mayormente utilizados en el paciente con diabetes y/o retinopatía en España, son: Cuestionario de Calidad de Vida en Diabetes (ES-DQoL), Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL), Well-Being Questionnaire (WB), Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ), Escala de la Áreas Problemáticas en la Diabetes (PAID), National Eye Institute-Visual Function Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25), Cuestionario de calidad de vida para problemas de visión (LVQoL), Retinopathy-Dependent Quality of Life (RetDQoL) y Retinopathy Treatment Satisfaction Questionnaire (RetTSQ)^{46,47}. Dichos instrumentos nos permiten también evaluar constructos que comparten dimensiones con la CVRS (bienestar emocional, satisfacción y adherencia con el tratamiento, etc), y se construyen en base a una enfermedad o condición concreta. La principal ventaja que aportan, respecto a los cuestionarios genéricos, es su capacidad de optimizar la variabilidad de respuestas entre pacientes con un condición concreta o en un subgrupo de pacientes⁴³ (*Tabla 1*).

Tabla 1: Principales diferencias entre los instrumentos genéricos y específicos de medición de la CVRS en el paciente con diabetes utilizados en España

INSTRUMENTOS GENÉRICOS Tipo de medida	Fortalezas	Debilidades
PERFIL DE SALUD (SF-36, EuroQoL)	<ul style="list-style-type: none"> • Pueden interpretarse como un instrumento único • Detecta diferencias en distintos aspectos del estado de salud • Permite comparaciones del estado de salud entre poblaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede no focalizar en las áreas de interés • Puede no detectar diferencias • Han demostrado poca sensibilidad en pacientes con DM con complicaciones asociadas
Cuestionario de Calidad de Vida (WHOQoL)	<ul style="list-style-type: none"> • Permite comparar la calidad de vida con otras enfermedades o condiciones • Ampliamente utilizados en pacientes con diabetes 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede no detectar diferencias en algunos aspectos de la CV • Han demostrado poca sensibilidad en pacientes con DM con complicaciones asociadas
INSTRUMENTOS ESPECIFICOS (ADDQoL, Es-DQoL, RetDQoL, RetTSQ)	<ul style="list-style-type: none"> • Clínicamente sensibles • Pueden ser más discriminativos • Permiten una evaluación un mejor mapa de situación • Analizar la implicación que tiene la presencia de la enfermedad en el paciente • Maximizar la variabilidad de respuestas en pacientes con una misma enfermedad o condición 	<ul style="list-style-type: none"> • No permiten comparación entre grupos • Valor limitado en intervenciones y poblaciones • No permite comparar diferentes estados de salud

No obstante, pese a la utilidad de la medición de la CVRS, su práctica no está exenta de dificultades. La falta de tiempo en la práctica asistencial, las limitaciones psicométricas de los cuestionarios o las dificultades de la evaluación métrica de los resultados hacen que su utilización no esté suficientemente instaurada. La correcta elección del instrumento de evaluación exige una revisión crítica de las principales propiedades psicométricas de los instrumentos (fiabilidad, factibilidad, validez y sensibilidad)⁴⁸ (Tabla 2). La psicometría nos permite analizar la idoneidad del instrumento al constructo objeto de medición y la calidad de la medida⁴⁹.

Tabla 2: Propiedades psicométricas de los instrumentos de evaluación de CVRS⁴⁹

Propiedades psicométricas	Aspectos a considerar	Descripción
Factibilidad	Tiempo empleado Sencillez , brevedad y claridad Interpretación de los resultados	Mide la aplicación del instrumento, si es fácil, sencillo, viable y aceptado por los pacientes, clínicos e investigadores
Fiabilidad	Intra-observador o estabilidad (test-retest)	Mide el grado de relación entre ítems
	Inter-observadores	La constancia de las respuestas obtenidas en repetidas ocasiones en las mismas respuestas
	Equivalencia	El test debe dar resultados muy parecidos cuando lo que se pretende medir no ha cambiado
Validez	Lógica o aparente	Impresión de los usuarios
	Validez de contenido	Grado de representatividad del concepto a estudiar
	Frecuencia de respuestas posibles para cada ítem (Endose)	No son aceptables frecuencias muy altas o muy bajas
	Validez discriminante	La puntuación de cada ítem debe relacionarse con la de la escala
	Validez de constructo	Grado en que el instrumento refleja el concepto a analizar
	Validez de criterio	Lo medido se relaciona con una medida actual o futura del mismo concepto
Sensibilidad	Intrínseca Extrínseca	Capacidad para mostrar cambios en un mismo individuo a lo largo del tiempo y entre los diferentes individuos

Aunque en los últimos años hemos asistido a una incipiente aproximación y a un mayor reconocimiento de los resultados informados por el paciente en el campo de la retinopatía diabética, pocos estudios han analizado el impacto de la misma en la CVRS de los pacientes con DM2 y ninguno de ellos en España. Los resultados de los mismos deben ser tomados con cautela: la aproximación a la CVRS a través de instrumentos genéricos de estado de salud⁵⁰, instrumentos de utilidad⁵¹, escalas de funcionalidad visual⁵², la inclusión de pacientes con

DM1^{53,54} o la presencia de otras complicaciones avanzadas de la diabetes exige otro tipo de aproximaciones^{51,52}.

2.4- La satisfacción con el tratamiento como medida de resultado en el paciente con diabetes y/o retinopatía diabética

La satisfacción con la asistencia sanitaria debe ser entendida como un constructo multidimensional en permanente evolución, que incluye aspectos tan relevantes como: la calidad técnica de la atención, la accesibilidad a los recursos, los resultados obtenidos del tratamiento o la disponibilidad a los recursos proporcionados por los proveedores de salud⁵⁵. En este contexto, la satisfacción con el tratamiento, entendida como la confirmación de expectativas entre lo que el paciente espera del tratamiento y los resultados obtenidos, es fundamental como medida de la calidad asistencial y nos aporta una visión más humanista de la enfermedad⁵⁶.

La medición de la satisfacción con el tratamiento en el paciente con diabetes y/o retinopatía, requiere habitualmente la utilización de cuestionarios específicos de enfermedad o condición⁵⁵. Su uso nos proporciona una evaluación precisa, integral y personal de la enfermedad, de su tratamiento y de sus complicaciones⁵⁷. Asimismo, nos permite analizar pacientes con una misma enfermedad o a determinados subgrupos. El DTSQ se diseñó para evaluar el grado de satisfacción con el tratamiento del paciente con diabetes. Su uso ha sido recomendado por la OMS y por la *International Diabetes Federation*. Actualmente, se encuentra validado en España para su uso en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2⁵⁸. El RetTSQ, recientemente construido sobre la base del anterior, se diseñó con el objetivo de evaluar la satisfacción con el tratamiento en el paciente con RD⁵⁹. En el único estudio realizado en este área, Mozaffarieh y cols.⁶⁰ encontraron un alto nivel de satisfacción con el tratamiento con fotocoagulación con láser en los pacientes con DM1 y DM2 con maculopatía o RD proliferativa.

3- Dieta y factores nutricionales en la diabetes tipo 2

3.1- La dieta, un elemento terapéutico fundamental en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Los conocimientos actuales en el campo de la nutrición relacionan la dieta con el riesgo o protección frente a determinadas enfermedades crónicas (diabetes, obesidad, cáncer, osteoporosis, etc.)⁶¹. Los objetivos de la terapia médico-nutricional en el paciente con diabetes son^{18,62}:

- Optimizar su control metabólico (niveles de glucemia, perfil lipídico, presión arterial, peso corporal y perímetro de cintura).
- Prevenir y retrasar las complicaciones y comorbilidades de la diabetes.
- Mejorar el estado de salud general mediante intervenciones en el estilo de vida (actividad física y alimentación).
- Planificar un programa nutricional teniendo en cuenta aspectos tan relevantes como: estilo de vida, preferencias, cultura o predisposición al cambio.

Las recomendaciones nutricionales para las personas con diabetes están en la misma línea que en la población general. Las principales sociedades científicas (*British Diabetes Association*, *ADA*, *Canadian Diabetes Association*, y *European Association for the Study of Diabetes*) recomiendan la siguiente composición de la dieta: 50-60% de la ingesta energética diaria debe provenir de carbohidratos, $\leq 30\%$ de grasas (con restricción de las grasas saturadas y *trans*), y 10-20% de las proteínas⁶³.

En los últimos años cada vez más la dieta Mediterránea tradicional emerge con más fuerza como un referente de alimentación saludable y como un patrón óptimo para el manejo y prevención de la diabetes^{64,65}. No obstante, podemos considerar que no hay un único modelo de dieta Mediterránea y que ésta además se encuentra en permanente evolución (“*nutritional transition*”)⁶⁶. Bajo el término “*dieta Mediterránea tradicional*” se intentaron definir los

hábitos alimentarios que prevalecieron entre los habitantes de la cuenca del Mediterráneo antes de la globalización de mediados de los años 60⁶⁷. Y, como tal, entendemos no sólo un patrón de alimentación sino también un estilo de vida. La dieta Mediterránea tradicional se caracterizó por el consumo del aceite de oliva como principal fuente de lípidos, un elevado consumo de frutas y verduras, cereales, legumbres y frutos secos, un consumo moderado de vino tinto, huevos y pescado, y bajo consumo tanto de productos lácteos (exceptuando fermentados) como de carnes rojas.

Aunque existe un reconocimiento unánime de que la terapia médico-nutricional debe formar parte del tratamiento integral de la DM2, existen diferentes aproximaciones nutricionales que han demostrado ser útiles para el control metabólico de estos pacientes. Un reciente metanálisis sobre las diferentes recomendaciones dietéticas en el manejo de la DM2 muestra que diferentes tipos de dieta (dietas con bajo índice glucémico, bajas en carbohidratos, ricas en proteínas, o la dieta Mediterránea tradicional) han demostrado mejorar los marcadores de riesgo cardiovascular y el control glucémico en estos pacientes⁶³. No obstante, fue la dieta Mediterránea la que mostró mejores resultados en términos de pérdida de peso y reducción de concentraciones de colesterol LDL⁶³.

La evidencia científica reciente demuestra que la adherencia a la terapia médico-nutricional en el paciente con diabetes es todavía un reto difícil de alcanzar. En un estudio en Japón⁶⁸, se describió en pacientes con DM2 un alto consumo de grasas y aceites, con una reducción paralela de la ingesta de carbohidratos, un elevado consumo de productos de repostería y de refrescos, y una baja adherencia a las recomendaciones sobre consumo de vegetales y frutas. Contrariamente, Horikawa y cols.⁶⁹ hallaron resultados contrarios en una muestra representativa de todo el país. Los pacientes diabéticos tipo 2 de Japón seguían una dieta rica en carbohidratos y baja en grasas, en comparación con la población diabética occidental, a pesar de que el consumo energético era similar. En un estudio realizado en seis países de la

cuenca mediterránea, Thanopalou y cols. evidenciaron importantes diferencias en la ingesta en función del área geográfica entre pacientes con DM2 y su población de referencia⁷⁰. En este estudio multicéntrico de ámbito mediterráneo los pacientes con DM2 mostraron una menor ingesta calórica y una menor adherencia a las recomendaciones nutricionales (baja ingesta de carbohidratos y un consumo más elevado de proteínas y grasas). En Italia, Rivellesse y cols. encontraron resultados similares⁷¹. Un reciente estudio en Irlanda encontró una menor puntuación en el *Mediterranean Diet Score*, *Alternate Mediterranean Diet Score* y *Healthy Diet Indicador* en los pacientes con DM2 respecto a su población de control, a pesar de no apreciarse diferencias significativas cuando el análisis se realizó en términos de la ingesta individual de macro y micronutrientes⁷². Los resultados del *Grupo de Estudio de Diabetes y Nutrición de la Sociedad Española de Diabetes* mostraron el cambio acaecido en los últimos años en la ingesta alimentaria en la población española con DM1 y DM2, observándose un bajo consumo de carbohidratos (cereales, legumbres, frutas y verduras), un consumo excesivo de ácidos grasos saturados a pesar de apreciarse una tendencia al alza en el consumo de los ácidos grasos mono y poliinsaturados, y una disminución en la ingesta de proteínas⁷³. En España, un estudio reciente mostró que sólo la mitad de los pacientes con DM1 y DM2 siguen un patrón adecuado de adherencia a la dieta Mediterránea y a las recomendaciones nutricionales de las principales sociedades científicas⁷⁴.

3.2- La nutrición como factor de riesgo y protección en la retinopatía diabética

La retina es uno de los tejidos con mayor actividad metabólica del organismo, con un elevado consumo de oxígeno y glucosa, de lo cual se deduce el rol que desempeña la homeostasis normal de la glucosa en la salud retiniana. La dieta como factor condicionante de la hiperglucemia tiene un impacto importante en los procesos patológicos de la diabetes. El análisis de los mecanismos que vinculan el consumo de algunos nutrientes con la progresión de las complicaciones oculares de la diabetes puede contribuir a incrementar el conocimiento

sobre su patogénesis⁷⁵. Estudios recientes sobre el potencial impacto que tiene la ingesta de algunos micronutrientes en la aparición y progresión de la RD, la han convertido en un tema controvertido, pero de creciente interés⁷⁶.

Diferentes estudios de intervención en humanos han sugerido el papel determinante de los ácidos grasos poliinsaturados en el desarrollo y progresión de las complicaciones retinianas en pacientes con DM2, y evidenciaron en ensayos clínicos aleatorizados el papel protector del ácido linoleico en el desarrollo de la RD en aquellos pacientes con mal control glucémico^{77,78}. Ganesan y cols. analizaron en un estudio prospectivo la influencia de la ingesta de fibra dietética en pacientes con DM2 con y sin microangiopatía diabética asociada (neuropatía, nefropatía y retinopatía), en una muestra de población urbana de la India, constatándose un mayor riesgo de RD para aquellos pacientes con baja ingesta de fibra⁷⁹. A pesar de las evidencias encontradas sobre el posible papel protector que puede ejercer la suplementación con antioxidantes en el desarrollo de la RD en roedores⁸⁰, existe aún controversia en los estudios epidemiológicos en humanos^{81,82,83}. No obstante, Tanaka y cols. demostraron en un estudio con pacientes diabéticos tipo 2, seguidos durante 8 años, el efecto protector del consumo de fruta sobre el riesgo de desarrollar RD⁸⁴. Roy y cols. evaluaron la ingesta de nutrientes en una muestra de pacientes insulinizados con y sin RD, y demostraron que los pacientes sin RD tuvieron una ingesta de proteínas inferior, y una ingesta total de carbohidratos y de fibra (soluble e insoluble) significativamente más elevadas que la de los pacientes con RD⁸⁵.

3.3.- La vitamina D como nuevo factor de riesgo de la DM2 y la retinopatía diabética

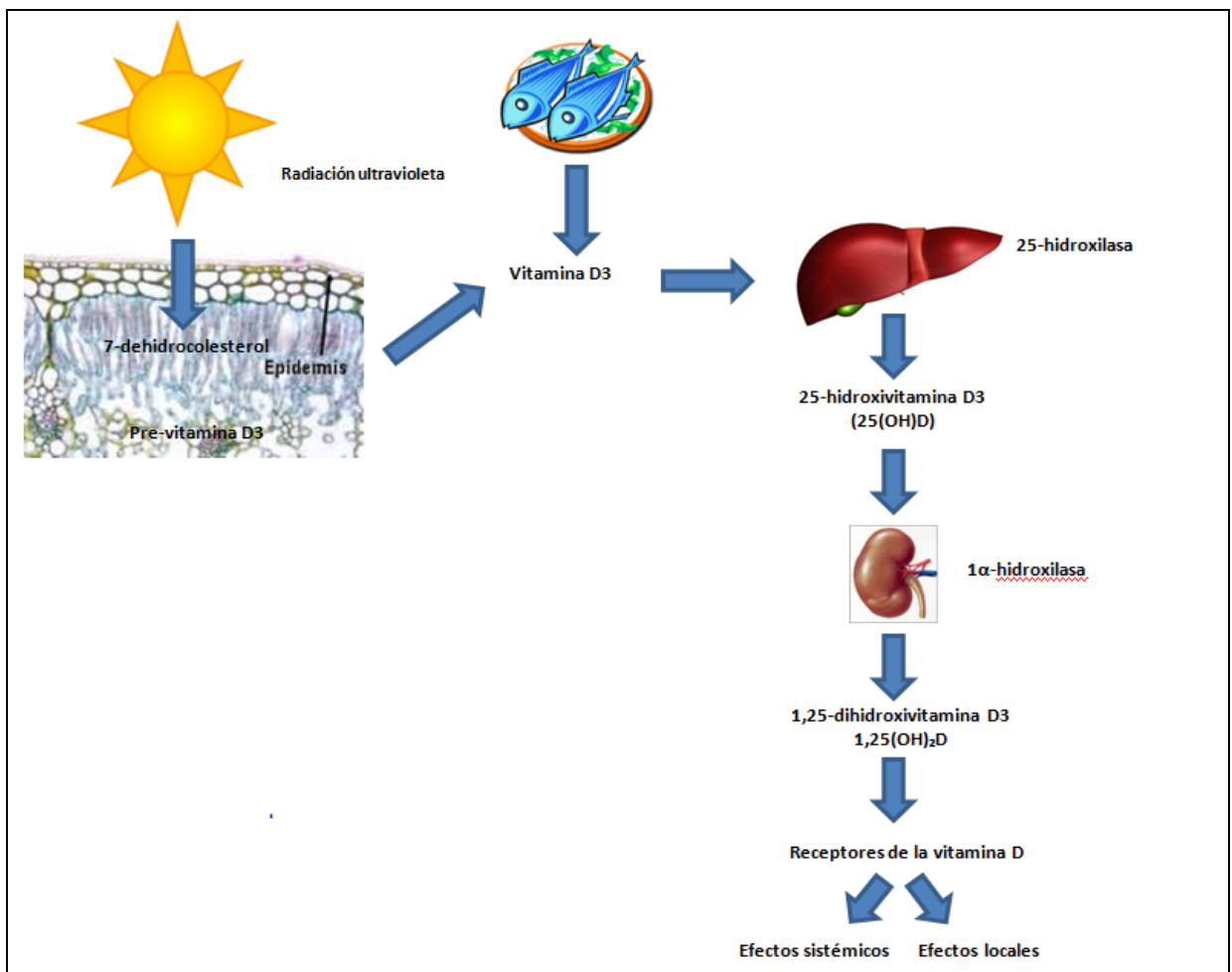
La vitamina D es una vitamina liposoluble que se presenta en la naturaleza de dos formas, la vitamina D3 o colecalciferol y la vitamina D2 o ergocalciferol, de origen animal y vegetal, respectivamente. La principal fuente de vitamina D proviene de la exposición de la piel a la luz ultravioleta del sol, y solamente una pequeña parte es aportada por la dieta (lácteos,

huevos, pescado azul, bacalao, hígado, marisco, etc.)⁸⁶ (Figura 2). La vitamina D2 se obtiene a través de la ingesta de vegetales y alimentos ricos en ella o fortificados (irradiación con luz ultravioleta). Dada su naturaleza liposoluble se absorbe a nivel intestinal (duodeno y yeyuno), asociada a los quilomicrones⁸⁷.

Independientemente de su origen, tanto la vitamina D2 como la D3 deben sufrir 2 hidroxilaciones para alcanzar su forma activa y sus funciones biológicas, esto es la 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25(OH)₂D3). Esta molécula es realmente una hormona esteroidea con potentes acciones en la movilización del calcio desde el intestino al hueso, con un estricto control por el riñón y la glándula paratiroidea. La primera de las hidroxilaciones tiene lugar mayoritariamente, pero no exclusivamente, en el hígado y da lugar a la 25-hidroxitamina D3 (25(OH)D3) o calcidiol. La segunda hidroxilación tiene lugar mayoritariamente, pero no exclusivamente, en el túbulo proximal del riñón y da lugar a la hormona 1,25-dihidroxitamina D3 o calcitriol. Esta segunda hidroxilación, crítica para las acciones biológicas de la vitamina D, esta catalizada por la enzima 1 α -hidroxilasa o CYP27B1⁸⁸. Debido a la importancia de esta hidroxilación en la homeostasis mineral, la CYP27B1 está estrictamente regulada. Esta enzima es estimulada por la parathormona (PTH) y la calcitonina, y es inhibida por la propia 1,25(OH)₂D3 cuando alcanza niveles suprafisiológicos en la circulación. La producción de calcitriol se inhibe también por elevaciones en las concentraciones circulantes de fósforo y de calcio. La fosfatona (FGF23) se ha identificado recientemente como un importante supresor de la 1 α -hidroxilasa renal. Su acción supresora está destinada a proteger al individuo de la hiperfosfatemia que causan los niveles elevados de calcitriol. Como el fósforo es considerado como el nuevo colesterol por sus acciones de envejecimiento vascular, su eliminación es estimulada por la FGF23, una hormona inducida por el calcitriol, y se considera parte activa de los efectos anti-envejecimiento y de aumento de la supervivencia asociados a los niveles normales de vitamina D⁸⁹. La vitamina D hormona,

esto es la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, tiene una vida media de 4-6 horas y su concentración sérica es 1.000 veces inferior a la de la $25(\text{OH})\text{D}_3$. La vida media biológica de la vitamina $25(\text{OH})\text{D}_3$ en la circulación es de unos quince días aunque puede ser almacenada en el tejido adiposo desde donde se libera lentamente a la circulación. Su concentración en sangre es el marcador clínico idóneo que indica el estado de la vitamina D⁸⁹. Valores séricos inferiores a 20 ng/ml (50 nmol/L) son indicativos de deficiencia, entre 21-29 ng/ml (52,5-72,5 nmol/L) de insuficiencia, y por encima de 30 ng/ml (75 nmol/L) de suficiencia⁹⁰. Valores inferiores a 10 ng/ml se consideran una deficiencia grave, y requieren suplementación inmediata⁸⁹.

Figura 2. Síntesis de la vitamina D. La vitamina D se sintetiza en la epidermis tras la exposición a la radiación ultravioleta del sol, o bien se obtiene a través de la dieta o de suplementos. Para ser metabólicamente activa requiere de dos hidroxilaciones sucesivas. La primera de ellas se produce a nivel hepático, es mediada por la 25-hidroxilasa, y da lugar a la $25(\text{OH})\text{D}$. La segunda hidroxilación se produce en el túbulo renal, mediante la 1α -hidroxilasa que convierte la $25(\text{OH})\text{D}$ en la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. El receptor de la vitamina D está presente en una gran variedad de tejidos y células; por este motivo podemos distinguir entre un amplio espectro de acciones biológicas asociadas a la vitamina D¹⁷.



Aunque tradicionalmente la vitamina D se ha asociado al metabolismo fosfocálcico, cada vez más estudios epidemiológicos muestran la relación existente entre diferentes enfermedades o condiciones (cáncer, síndrome metabólico, diabetes, riesgo cardiovascular, hipertensión, etc) y la hipovitaminosis D⁹¹. Existen receptores de vitamina D en múltiples tejidos (retina, tiroides, células paratiroides, intestino delgado, células β del páncreas, células presentadoras de antígenos, monocitos, macrófagos, etc). La activación del receptor de la vitamina D induce no solo la modificación de la expresión de los genes vinculados a la homeostasis mineral y la remodelación ósea, sino también la de más de 200 genes del ciclo celular. Algunos ejemplos son los que tienen un papel en el desarrollo del cáncer, el gen de la renina en la patogenia de la hipertensión, y notablemente, el propio gen de la longevidad⁸⁹.

Respecto a la diabetes, la vitamina D interviene en la secreción de insulina, atenúa el desarrollo de resistencia a la misma, modula al sistema inmunológico para disminuir la inflamación sistémica que contribuye al deterioro multiorgánico por estrés oxidativo, incluyendo a las células β , y suprime la angiogénesis (factor fundamental en la patogenia de la retinopatía diabética). Es importante destacar el mecanismo que media la asociación entre la deficiencia de vitamina D y una mayor incidencia de condiciones que aumentan el riesgo de mortalidad. Además del riñón, numerosas células poseen la 1α -hidroxilasa, y pueden producir localmente el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a partir de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ circulante. Esta producción local ejerce las acciones no clásicas de la vitamina D con potenciales beneficios para la salud y, tienen la ventaja de disminuir el riesgo de afectar la homeostasis fosfocálcica sistémica. De hecho, la asociación entre deficiencia de vitamina D y enfermedad se presenta mayoritariamente en sujetos con concentraciones normales de calcitriol en la circulación⁹².

A pesar de que los resultados obtenidos en diferentes poblaciones no son concluyentes, algunos hallazgos recientes indican que la deficiencia de vitamina D puede ser un marcador de riesgo asociado a la prevalencia de DM2, a sus complicaciones y a la patogénesis de la

RD^{93,94,95,96}. Numerosos estudios epidemiológicos han identificado la deficiencia de vitamina D como un factor de riesgo de mortalidad por todas las causas, de riesgo cardiovascular y de condiciones asociadas al envejecimiento (hipertensión, enfermedades autoinmunes, infecciones virales y bacterianas, cáncer o resistencia a la insulina). Además, tanto su deficiencia grave (<10 ng/mL) como su insuficiencia se asocia a una mayor incidencia de RD^{93,94,95}. Estudios transversales recientes mostraron la existencia de una asociación significativa entre niveles insuficientes de vitamina D y la presencia⁹⁶ y/o gravedad de la retinopatía en pacientes con DM2^{97,98,99,100,101}.

Zoppini y cols.¹⁰¹ confirmaron en una amplia cohorte de pacientes italianos una asociación inversa entre las concentraciones séricas de 25(OH)D3 y la presencia y gravedad de la RD y/o nefropatía diabética. Ahmadieh y cols. sugirieron que concentraciones de 25(OH)D3 por debajo de 20 ng/mL eran un factor pronóstico independiente de la presencia de RD, de neuropatía y de mal control glucémico en pacientes libaneses con DM2⁹¹. Suzuki y cols. también observaron que en los pacientes con DM2 la presencia de complicaciones microvasculares y el tratamiento con insulina se asoció con un déficit de 25(OH)D3¹⁰². He y cols.¹⁰⁵ observaron que la hipovitaminosis D era un factor riesgo independiente para la presencia y gravedad de RD en China. Cuando esta asociación fue estudiada en población coreana, sólo se confirmó esta asociación en varones¹³⁶. En la población norteamericana, sólo se observó una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la gravedad de la RD^{103,104}. Los resultados de diferentes estudios realizados en Turquía, Irán e India no mostraron concentraciones séricas de 25(OH)D inferiores en los pacientes con RD^{96,102,103}.

3.4- Métodos de valoración de la ingesta alimentaria

La epidemiología nutricional es una disciplina compleja que está siendo objeto de un creciente interés en las últimas décadas. Sus principales aportaciones incluyen: la evaluación nutricional mediante instrumentos de valoración de la ingesta, la descripción y conocimiento de la

exposición nutricional, y el análisis y estudio de los diferentes factores nutricionales implicados en la etiopatogenia de las diferentes enfermedades¹⁰⁴.

La valoración completa del estado nutricional incluye aspectos clínicos, bioquímicos y dietéticos. La valoración de la ingesta puede ser evaluada a tres niveles¹⁰⁵:

- A nivel nacional, se evalúa a través de las denominadas hojas de balance alimentario, con ellas podemos conocer la disponibilidad alimentaria de la población de un país.
- A nivel familiar, hay diferentes métodos para evaluar el consumo alimentario en el entorno doméstico: encuestas de presupuestos familiares, inventarios, registros o diarios de consumos dietéticos familiares.
- A nivel individual, existen los métodos directos de valoración de la ingesta entre los que distinguimos básicamente cuatro tipologías de cuestionarios o de encuestas alimentarias: cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos, recordatorio de 24 horas, historia dietética, y diario o registro dietético (*Tabla 3*).

Tabla 3: Principales ventajas e inconvenientes de los diversos métodos de valoración de la ingesta a nivel individual.

Métodos directos de valoración de la ingesta	Ventajas	Inconvenientes
Recordatorio de 24 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Útil en estudios de prevalencia • Se requiere poco tiempo de administración • Barato • Puede usarse en población analfabeta • No altera la ingesta habitual 	<ul style="list-style-type: none"> • Un solo contacto no es suficiente • Difícil precisar las porciones • Sesgo de memoria • Se requiere personal entrenado
Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos	<ul style="list-style-type: none"> • Rápido y sencillo • No altera el consumo habitual • Bajo coste de administración • Útil para estudios epidemiológicos • Permite estratificar a los individuos en categorías de consumo 	<ul style="list-style-type: none"> • Difícil desarrollo y validación • Dudosa eficacia en la evaluación de patrones muy desviados • Puede ser difícil la cuantificación de las porciones • Sesgo de memoria • No es útil en edades extremas • Poco fiable para la evaluación de vitaminas y minerales
Diario o registro dietético	<ul style="list-style-type: none"> • Menos dependiente de la memoria individual • Permite precisión en el cálculo de las porciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere mucha participación por parte del entrevistado • El encuestado no puede ser analfabeto • Elevado coste de codificación y análisis • Pueden verse influenciada la ingesta durante el período de registro
Historia dietética	<ul style="list-style-type: none"> • Puede usarse en personas analfabetas • Permite dar un descripción detallada y completa tanto de la ingesta pasada como de la habitual 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere un entrevistador entrenado • Precisa de mucho tiempo y colaboración • Elevado coste • Método no estandarizado

Modificada de Serra-Majem y cols 2002¹⁰²

3.5- Calidad de la dieta y resultados informados por el paciente con diabetes.

La preservación de la CVRS y la optimización de la satisfacción con el tratamiento son dos objetivos importantes para el paciente con diabetes^{56,106}. Actualmente, está ampliamente aceptada la asociación de la calidad de vida con aspectos tan relevantes como una mayor adherencia al tratamiento, menor morbilidad o beneficios en la modificación de estilo de vida⁵⁶.

La dieta Mediterránea tradicional ha demostrado ser una herramienta capaz de contribuir a mejorar el estado de salud de la población con diabetes¹¹⁰. Estas últimas décadas, el desarrollo de herramientas metodológicas como los índices de calidad alimentaria ha permitido evaluar su adherencia en muestras bien caracterizadas de población tanto a nivel nacional o como internacional¹⁰⁷. Numerosos estudios epidemiológicos han observado que una buena adherencia a este patrón dietético prudente se asoció significativamente a un menor riesgo de enfermedades crónicas (enfermedad cardiovascular, diabetes, síndrome metabólico, etc),¹⁰⁸ y de forma global con una mayor adecuación nutricional¹⁰⁹, y longevidad¹¹⁰. Sin embargo, ningún estudio ha analizado la relación que puede tener su adherencia con la calidad de vida y con la satisfacción con el tratamiento de los pacientes con DM2. Únicamente un estudio analizó la asociación entre calidad de vida, patrón alimentario y DM2. En el mismo, Kahleova y cols.¹¹¹ demostraron como el patrón alimentario vegetariano hipocalórico constituía una opción viable a largo plazo capaz de mejorar la calidad de vida y el estado de ánimo de los pacientes con DM2 obesos. En el ensayo PREDIMED, se analizó el efecto de dos modelos de dieta Mediterránea (enriquecida con aceite de oliva virgen o suplementada con nueces) respecto a una dieta baja en grasa sobre el bienestar emocional en sujetos con DM2 con riesgo de depresión. Los resultados mostraron como la dieta Mediterránea enriquecida con nueces tenía un efecto protector frente a la depresión en aquellos pacientes con DM2 con riesgo de padecerla¹¹².

Hipótesis de trabajo y objetivos

Hipótesis

Los estudios contenidos en esta tesis tienen como hipótesis que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con retinopatía diabética, en ausencia de otras complicaciones avanzadas de la diabetes mellitus:

- Tienen una peor autopercepción de su calidad de vida relacionada con la salud y una menor satisfacción con el tratamiento que los pacientes sin retinopatía.
- Presentan una ingesta de nutrientes y un patrón de consumo alimentario diferente que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía y respecto a su población de referencia sin diabetes.
- Muestran concentraciones séricas de 25(OH)D3 inferiores a las de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin retinopatía.
- Además, proponemos que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 un patrón de ingesta más saludable, medido como una mayor adherencia a la dieta Mediterránea tradicional, se asocia con una mejor calidad de vida autopercebida y una mayor satisfacción con el tratamiento.

Objetivos

- Analizar la relación de la retinopatía diabética con la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en ausencia de otras complicaciones avanzadas de la enfermedad.
- Evaluar las diferencias existentes en términos de ingesta de nutrientes, patrón de adherencia a la dieta Mediterránea e índices de calidad alimentaria entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con y sin retinopatía, y también evaluar las posibles diferencias entre cada uno de los grupos de pacientes con diabetes y un grupo de sujetos sin diabetes (control).
- Estudiar la asociación entre la hipovitaminosis D y la presencia y gravedad de la retinopatía diabética en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Evaluar la asociación entre la adherencia a la dieta Mediterránea tradicional y la calidad de vida relacionada con la salud y con la satisfacción con el tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Publicaciones

Publicación 1

Título: A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications.

Autores: Nuria Alcubierre, Esther Rubinat, Alicia Traveset, Montserrat Martínez-Alonso, Marta Hernandez, Carmen Jurjo, Dídac Mauricio.

Año: 2014

Revista: Health and quality of life outcomes 2014;12:131.

Resumen:

Objetivo: Evaluar la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con retinopatía diabética (RD), sin otras complicaciones avanzadas, mediante herramientas validadas y su comparación con pacientes sin RD.

Material y método: se incluyeron 148 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con RD y 149 sin RD. Ninguno de los pacientes incluidos presentaba otras complicaciones avanzadas de la diabetes. La calidad de vida fue evaluada mediante el cuestionario *Audit of Diabetes Dependent Quality of Life* (ADDQoL-19) y la satisfacción con el tratamiento con el *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire version status* (DTSQ-s). También se recogieron variables clínicas y de tratamiento relacionadas con la diabetes. El grado de RD se clasificó mediante la Clasificación Clínica Internacional. Se utilizaron modelos de regresión lineal multivariante para modelar las puntuaciones ADDQoL y DTSQ-s según las características sociodemográficas y clínicas, y para modelar la relación ajustada del DTSQ-s con el

ADDQoL. En los pacientes con RD, un subanálisis adicional evaluó la relación de estos resultados con el grado de la retinopatía, la gravedad de edema macular, y el tratamiento anterior con fotocoagulación.

Resultados: La presencia de RD se asoció significativamente con una menor calidad de vida ($p < 0.001$), tanto evaluada en la puntuación final ponderada, como en las dos dimensiones generales. Respecto a la satisfacción con el tratamiento no se encontraron diferencias significativas en la puntuación final del DTSQ-s, aunque en los dos dominios que evaluaron la percepción de control glucémico (hiperglucemia e hipoglucemia), los pacientes con RD mostraron puntuaciones inferiores ($p < 0.001$ y $p = 0.008$, respectivamente). La calidad de vida se vio afectada por la gravedad de la RD y la satisfacción con el tratamiento por la gravedad del edema macular. El análisis multivariante mostró una interacción significativa entre la duración de la diabetes, la terapia con insulina y la presencia de RD para la calidad de vida (ADDQoL). Para la satisfacción con el tratamiento (DTSQ-s), el análisis multivariante reveló un efecto significativo para la interacción de la retinopatía con la duración de la diabetes.

Conclusión: En ausencia de otras complicaciones avanzadas, la RD tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En función de la duración de la diabetes, se observó una relación de la presencia de RD con la satisfacción con el tratamiento. Sólo en los pacientes con RD y con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad se observó una disminución significativa de su satisfacción. La satisfacción con el tratamiento no se vio afectada por la presencia de RD.

RESEARCH

Open Access

A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications

Nuria Alcubierre¹, Esther Rubinat^{1,2}, Alicia Traveset^{1,3}, Montserrat Martinez-Alonso⁴, Marta Hernandez^{1,2}, Carmen Jurjo^{1,3} and Didac Mauricio^{1,5*}

Abstract

Background: To assess quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy (DR) using validated instruments, with comparison to patients without DR.

Methods: A prospective cross-sectional study was designed to assess the influence of retinopathy on quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes mellitus who do not have any other advanced late complications that could interfere with these outcomes. We included 148 patients with DR and 149 without DR, all without other advanced diabetic complications. Quality of life was assessed using the Audit of Diabetes Dependent Quality of Life (ADDQoL) questionnaire, and treatment satisfaction was assessed using the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). Clinical and treatment variables related to diabetes were also collected. The degree of DR was classified according to the International Clinical Classification System. Multivariate linear regression models were used to model the ADDQoL and DTSQ scores according to sociodemographical and clinical characteristics, and to model the adjusted relationship of DTSQ with ADDQoL. In DR patients, a subanalysis assessed the relationship of these scores with the degree of retinopathy, severity of macular edema, and previous photocoagulation treatment.

Results: DR was associated with significantly lower quality of life ($p < 0.001$), when examining the two general quality of life items and most of the specific domains. Concerning DTSQ, no difference was found in the total score, and only two domains that assess the perception of glycemic control (hyper- and hypoglycemia) showed a worse score in DR ($p < 0.001$ and $p = 0.008$, respectively). Quality of life was significantly affected by the severity of DR, and treatment satisfaction was significantly affected by the severity of macular edema. In the multivariate analysis, a significant effect of the interaction between diabetes duration, insulin therapy, and the presence of DR was found for both, ADDQoL and DTSQ.

Conclusion: In the absence of other major complications, DR has a negative impact on quality of life in patients with type 2 diabetes. Further, treatment satisfaction was not affected by the presence of DR.

Keywords: Diabetic retinopathy, Quality of life, Treatment satisfaction, Specific questionnaires, Type 2 diabetes mellitus

* Correspondence: didacmauricio@gmail.com

¹Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, University of Lleida, Lleida, Spain

⁵Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Germans Trias Pujol, Carretera Canyet, S/N, 08916 Badalona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Diabetic retinopathy (DR) is a diabetes-specific ophthalmic complication that is still very common and often severe. It is the leading cause of preventable blindness in working-age adults [1,2]. In Spain, 15.6% of patients with type 2 diabetes mellitus are affected by the disease in its different stages, with a 4% prevalence of proliferative DR [3,4].

Improving quality of life is a primary goal when treating diabetic patients with DR. Diabetic visual impairment places the individual in a situation that can profoundly affect their quality of life [5-7]. Photocoagulation, the first-line and most frequently used treatment for diabetic retinopathy, has an adverse effect on health-related quality of life and treatment satisfaction in these patients [8].

We understand treatment satisfaction to be the "confirmation of expectations" for a patient, that is, the agreement between what the patients expects from the treatment and the results obtained [9]. Although new treatment standards advise reconciling traditional measures of vision assessment with the use of patient-reported outcome measures, choosing the most appropriate instrument to measure quality of life can be difficult [10]. The primary reason for using specific measures of diabetes-related quality of life is to provide an accurate, comprehensive, and personal assessment of this complication, analyzing its role in the patient's life and maximizing the variability in the responses of patients with the same pathology or in certain groups [11].

In a recent review, Fenwick et al. established that DR is a threat to the quality of life of patients with type 1 or type 2 diabetes, especially in later stages, and illustrated the way in which different psychometric properties of the most frequently used scales can lead to very different outcomes [12]. However, the presence of other diabetic late complications is the very frequent in participants included in studies assessing quality of life in diabetic retinopathy [13,14]. For instance, in the study by Davidov et al., complications like coronary heart disease, nephropathy, peripheral vascular disease or cerebrovascular disease have been shown to be frequent in patients with retinopathy; in that study, patients had a mean of 2.4 associated co-morbidities and only 11% of them were free of any of this major health conditions [13]. In a very large study, the Andhra Pradesh Eye Disease Study [15], the authors showed the specific adverse impact in terms of quality of life of different eye diseases i.e. cataract, corneal diseases, retinal diseases, glaucoma and uncorrected refractive defects. Specifically, in that study diseases of the retina with a very similar impact on visual health, like macular degeneration, showed an unfavourable impact on quality of life. Therefore, the specific impact of retinopathy on quality of life in type 2 diabetes deserves further research.

Few studies have assessed the impact of DR on the quality of life of type 2 diabetic patients. In addition, none of

the instruments used in those studies, such as generic health status questionnaires or visual function scales, although they analyze patient-reported outcomes, can be considered sufficiently accurate to assess quality of life outcomes in diabetic patients [10,16]. Only one study examined satisfaction with photocoagulation treatment in patients with diabetic maculopathy or proliferative retinopathy, using the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ), and it reported high levels of satisfaction despite not seeing improvements in visual acuity [17]. However, the results described in the scientific literature regarding the specific impact of DR in patients with type 2 diabetes mellitus should be treated with caution. The coexistence of other advanced diabetic complications, the small sizes of the samples, the heterogeneous distribution of the variables, and the joint analysis of results for type 1 and 2 diabetic patients all limit the utility of previous studies [10,13,15-19]. We have found no studies in the literature that investigate the specific impact of retinopathy on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients without other advanced diabetic complications using instruments specifically designed to assess these outcomes in diabetic patients. Thus, we think that further research is needed to explain the impact of retinopathy on these measures, specifically in type 2 diabetic patients in the absence of other associated complications.

This study hypothesizes that patients with DR have poorer self-perceived health-related quality of life and a lower degree of treatment satisfaction, regardless of the contribution of other late complications of diabetes (i.e., diabetic foot disease, cardiovascular disease, and diabetic nephropathy). We therefore present the first study, to our knowledge, specifically designed to assess the impact of DR in terms of quality of life and treatment satisfaction assessments in type 2 diabetic patients without other complications that might have confounding effects during the assessment. In addition, as a secondary objective, we set out to analyze the clinical and sociodemographic variables that may be associated with both assessments.

Methods

A prospective, observational, cross-sectional study was designed. Patients were identified from a unpublished prospective study on cerebral microcirculation conducted by our research team in patients with and without retinopathy. From a total sample of 314 patients and based on the sample size calculation (see below), a total of a 299 were offered participation in the current study. All initially contacted patients fulfilled the predefined inclusion criteria and accepted the participation in the study; however, finally 2 subjects did not show up for the study visit even after additional efforts were made to include them. It should be noted that the study visits were scheduled

independently of the retinopathy status at the best patient convenience to allow maximum participation. The group with DR ($n = 148$) consisted of patients between 40 and 75 years of age with type 2 diabetes mellitus who did not have macrovascular complications, a history of diabetic foot disease, macroalbuminuria, or renal failure. The group without DR ($n = 149$) consisted of patients in the same age range with type 2 diabetes mellitus without DR who also did not have the previously mentioned complications. The group of patients with DR included those who had any degree of DR, with or without microalbuminuria (albumin/creatinine ratio up to 300 mcg/g), but without macroalbuminuria or a history of diabetic foot disease. The group without retinopathy included participants without evidence of retinopathy on ophthalmologic evaluation. All patients had normal renal function (glomerular filtration rate > 60 ml/min). None of the study groups included patients with cardiovascular diabetic complications, which was confirmed by anamnesis and a review of patients' medical history to verify the lack of heart failure, cerebrovascular disease, ischemic heart disease, or peripheral arterial disease. The recruitment of all the patients was primarily performed through the Department of Ophthalmology of the hospital and the enrollment of the patients was intended to include a similar number of subjects in terms of age and sex groups. This department is the main public referral center for our health care district and is responsible for conducting the screening, assessment and treatment of all DR cases. The study was discussed with all patients, and their written informed consent was obtained. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Arnau de Vilanova.

Clinical variables

Clinical variables that were obtained are shown in Table 1. These variables were chosen for their relevance in relation to diabetes and/or for their potential impact on quality of life and treatment satisfaction. Laboratory tests were performed on blood and urine samples that were collected after a 12-hour fast using standard laboratory methods. Blood pressure was measured in the sitting position after resting for 10 minutes. Medical records were reviewed to rule out any known cardiovascular events. Hypertension or dyslipidemia was considered present when the patient was being treated with antihypertensive or lipid-lowering drugs, respectively. The use of antiplatelet agents and psychotropic drugs was also recorded. None of the patients had renal failure, defined as a glomerular filtration rate < 60 ml/min according to the Modification of Diet in Renal Disease formula. The glycosylated hemoglobin concentration is expressed in National Glycohemoglobin Standardization Program/Diabetes Control and Complications Trial units. To determine the level of physical activity, the concept of active leisure time that was

developed by Bernstein et al. was used, which defines a sedentary person as one who spends less than 10% of his/her daily energy expenditure performing any physical activity that requires at least 4 METs (The Metabolic Equivalent) (equal or greater physical activity expenditure than brisk walking for 30 minutes) [20]. MET is the ratio of a person's working metabolic rate relative to his/her resting metabolic rate and is equivalent to a caloric consumption of 1 kcal/kg/hour [21]. Visual acuity was measured using the Snellen chart. For statistical analysis, Snellen acuities were converted to equivalent values using logarithm of the minimum angle of resolution [22].

All the questionnaires were administered individually by personal interview by a single trained interviewer (N.A.), after the diagnostic assessment at the Department of Ophthalmology. The response rate was 99.3%.

Quality of life

At the time of study design in 2009, an instrument to measure quality of life in diabetic patients that was properly validated for Spain was sought. The Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL-19) was specifically designed to measure the individual's perspective regarding the impact of diabetes and its treatment on quality of life [23]. The first two items are general in nature and are scored separately: the first measures current quality of life, scoring from -3 (extremely poor) to $+3$ (excellent), and the second assesses the overall impact of diabetes on quality of life, scoring from -3 (maximum negative impact of diabetes) to $+1$ (maximum positive impact of diabetes). Individual items ask about 19 specific areas of life, as indicated in Table 2. Each question is rated on a 5-point scale (-3 to 1), which is later weighted by the importance attributed to the particular dimension by the patient ($0-3$). In addition, five of the items that may not be relevant for some people have a preliminary question that determines the relevance of the dimension, and it is ignored if it is not applicable. A final score is then obtained that ranges from -9 (maximum negative impact) to $+3$ (maximum positive impact) for each dimension. This questionnaire allows for the calculation of a final weighted score of the effects of diabetes and its treatment on the quality of life of patients—the average weighted impact—ranging from -9 (maximum negative impact of diabetes) to $+3$ (maximum positive impact of diabetes) [24]. The ADDQoL has been validated in studies of Spanish patients with type 2 diabetes [25,26].

Treatment satisfaction

The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ), designed to assess the degree of treatment satisfaction, was used [27]. This instrument has been validated for the Spanish population [28]. It consists of eight questions, two of which are scored separately (frequency of

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the study groups

Characteristics	No retinopathy (n = 149)	Retinopathy (n = 148)	p-value
Sex (men)	78 (52.3%)	73 (49.3%)	0.685
Age (years)	57.9 (19.26)	60.5 (8.77)	0.042
Education			
Not even primary	13 (8.7%)	25 (16.9%)	<0.001
Complete primary	79 (53.1%)	90 (60.8%)	
Secondary high cycle	39 (26.1%)	30 (20.3%)	
Graduate or higher	18 (12.1%)	3 (2.0%)	
Ethnicity			
Non caucasian	5 (3.3%)	6 (4.0%)	0.990
Smoking			
Yes	31 (21.1%)	31 (21.1%)	0.483
No	65 (44.2%)	74 (50.3%)	
Former smoker	51 (34.7%)	42 (28.6%)	
Diabetes duration (years)	6.0 [3,10]	11.0 [7.2,9.1]	<0.001
HbA1c (%)	7.1 [6.5,7.9]	8.1 [7.2,9.1]	<0.001
Hypertension	74 (49.7%)	94 (63.5%)	0.022
Dyslipidemia	65(43.6%)	66 (44.6%)	0.959
Antiplatelet agents	46(30.9%)	68 (45.9%)	0.011
Psychotropic drugs	35 (23.5%)	48 (32.4%)	0.112
Serum creatinine (mg/dl)	0.80 (0.2)	0.81 (0.2)	0.830
Systolic blood pressure (mmHg)	134.4 (15.5)	144.4 (20.1)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.5 (10.4)	77.1 (11.0)	0.634
Waist (cms)	104.1 (12.1)	107.26 (11.3)	0.010
BMI (kg/m ²)	31.25 (5.1)	31.92 (5.5)	0.240
Diabetes treatment			
OAD	96 (64.4%)	65 (43.9%)	<0.001
OAD + insulin	13 (8.7%)	62 (41.9%)	
Insulin	4 (2.7%)	18 (12.2%)	
Diet	36 (24.2%)	3 (2.0%)	
Visual acuity			
< = 0.2	3 (2.0%)	30 (20.4%)	<0.001
0.2-0.4	11 (7.4%)	8 (5.4%)	
0.4-0.6	17 (11.4%)	24 (16.3%)	
0.6-0.8	44 (29.5%)	36 (24.5%)	
>0.8	74 (49.7%)	49 (33.4%)	
Physical activity			
More than 25 minutes/day	87 (58.4%)	96 (64.9%)	0.304
Less than 25 minutes/day	62 (41.6%)	52 (35.1%)	

Values are shown as mean ± SD or median ± interquartile range for age, diabetes duration, HbA1c, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, waist and BMI; frequency (%) for all other variables. HbA1c: glycated haemoglobin; BMI: body mass index; OAD: oral antidiabetic agents. The p-values correspond to the unadjusted univariate analysis that compares the difference for each variable between patients with and without retinopathy.

hyper- and hypoglycemia). All items have seven possible responses, and the score ranges between 0 and 6. Overall satisfaction is expressed with an overall score of 0 to 36, with higher values indicating higher treatment satisfaction. This

questionnaire has been recommended by the World Health Organization and the International Diabetes Federation as a valid instrument that enables the accurate measurement of treatment satisfaction for type 1 or 2 diabetic patients [29].

Table 2 Summary of Audit of Diabetes Dependent Quality of Life (ADDQoL) measures

Life domains	No retinopathy*	Retinopathy*	p-value
Present QoL	0.99 (1.00) 1 [0,2]	0.39 (1.19) 1 [0,1]	<0.001
Diabetes specific QoL	-0.50 (0.74) 0 [-1,0]	-1.08 (1.00) -1 [-2,0]	<0.001
Leisure	-0.42 (1.29) 0 [0,0]	-1.06 (2.01) 0 [-2,0]	<0.001
Work life	-0.38 (1.19) 0 [0,0]	-1.05 (2.02) 0 [0,0]	0.022
Travels	-0.41 (1.33) 0 [0,0]	-0.79 (1.78) 0 [0,0]	0.009
Holidays	-0.29 (1.13) 0 [0,0]	-0.46 (1.56) 0 [0,0]	0.233
Physical ability	-0.63 (1.60) 0 [0,0]	-1.74 (2.54) 0 [-3,0]	<0.001
Family life	-0.34 (1.13) 0 [0,0]	-0.92 (2.18) 0 [0,0]	0.018
Friends/social life	-0.11 (0.51) 0 [0,0]	-0.47 (1.44) 0 [0,0]	0.010
Personal relationship	-0.18 (1.10) 0 [0,0]	-1.04 (2.31) 0 [0,0]	<0.001
Sex life	-0.64 (1.63) 0 [0,0]	-2.05 (2.60) -1 [-4,0]	<0.001
Physical appearance	-0.16 (0.92) 0 [0,0]	-0.47 (1.58) 0 [0,0]	0.065
Self-confidence	-0.36 (1.25) 0 [0,0]	-0.92 (1.99) 0 [0,0]	0.006
Motivation	0.51 (1.65) 0 [0,0]	-1.33 (2.33) 0 [-2,0]	<0.001
Society/people's reaction	-0.10 (0.53) 0 [0,0]	0.38 (1.40) 0 [0,0]	0.084
Future	-1.51 (2.59) 0 [-2,0]	-2.53 (3.03) -2 [-6,0]	<0.001
Finances	-0.13 (0.72) 0 [0,0]	-0.56 (1.84) 0 [0,0]	0.022
Living conditions	-0.08 (0.60) 0 [0,0]	-0.25 (1.03) 0 [0,0]	0.062
Dependence	-0.15 (0.66) 0 [0,0]	-0.96 (2.00) 0 [0,0]	<0.001
Freedom to eat	-3.00 (3.25) -2 [-6,0]	-3.85 (3.78) -2.5 [-9,0]	0.074
Freedom to drink	-1.48 (2.73) 0 [-1,0]	-1.91 (3.04) 0 [-2,0]	0.129

Table 2 Summary of Audit of Diabetes Dependent Quality of Life (ADDQoL) measures (Continued)

Average weighted impact score	-0.58 (0.74) -0.35 [-0.78,-0.06]	-1.22 (1.17) -0.88 [-1.76,-0.38]	<0.001
-------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------	--------

*mean (standard deviation) in first line, and median [P25,P75] in second line. The p-values correspond to the unadjusted univariate analysis that compares the difference for each variable between patients with and without retinopathy.

Assessment of diabetic retinopathy

DR and macular edema were classified according to the International Clinical Classification System [30]. This classification is widely used and determines the degree of retinopathy, including macular edema, by objective criteria. The classification categories are as follows: 1) no diabetic retinopathy, 2) mild non-proliferative diabetic retinopathy, 3) moderate non-proliferative diabetic retinopathy, 4) severe diabetic retinopathy, and 5) proliferative diabetic retinopathy. For the diagnosis of macular edema, the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group criteria were used as reference, and the concept of macular edema was applied in those cases where it was clinically significant [31]. If the eyes were not equivalent, the participant was classified according to the eye with more severe stage.

Sample size

To determine the sample size, an estimation of the standard deviation for the ADDQoL domains was obtained from previous studies [32]. We used the highest reported SD (value 3.37) and predefined a statistical power of 80% and a significance level of 5%. In order to detect a predefined mean difference of at least 1.2 in the ADDQoL score between the study groups and expecting no more than 15% of individuals being lost to follow-up, a minimum sample size of 146 per group was required.

Statistical analysis

Comparative analyses between groups of diabetic patients with and without retinopathy were performed using the Mann-Whitney U test for quantitative variables and the chi-squared test or Fisher test, as appropriate, for qualitative variables. Graphical analyses of smoothed trends (using a span of 0.95) were performed to explore the possible interactions between the groups and treatment with insulin and diabetes duration, as well as the non-linear relationship of diabetes duration with the ADDQoL and DTSQ scores. Afterwards, two multivariate linear regression models were fit in order to assess whether retinopathy remained a significant contributor to the differences in ADDQoL and DTSQ scores after accounting for treatment with insulin, diabetes duration, and all other variables that had a significant contribution, according to the likelihood ratio test (LR test), to explain

changes in each score. Each of the demographical and clinical variables were tested for contribution to the main outcome measures, starting from a model only with the DR identifier adding the variable with the most significant contribution (lower LR test p-value) to the previous model, and so on by refitting the significance of the contribution of each of the remaining variables to the model until no statistical contribution was obtained. A final multivariate linear regression model was fit to assess the association of the reported satisfaction with diabetes treatment and the perceived quality of life, using the same methodology. Additionally, a subanalysis in the group with retinopathy was performed to assess the association of the level of retinopathy, the severity of macular edema, and previous photocoagulation treatment with the ADDQoL and DTSQ scores using a Kruskal-Wallis test and a quantile regression model for median trend for the first two variables and the Mann-Whitney test for the photocoagulation treatment. A significance level of 0.05 was used. The analyses were performed using R statistical software.

Results

The primary clinical and sociodemographic characteristics and their comparison between the two groups are shown in Table 1. Patients with retinopathy had a slightly higher average age because fewer patients with DR were identified between 40 and 50 years of age. Patients with DR had less schooling, a longer duration of diabetes, greater glycosylated hemoglobin levels, and greater frequency of arterial hypertension. As expected, patients with DR had higher urinary albumin concentrations and higher systolic blood pressure. Although body mass was not different, patients with retinopathy had a higher waist circumference. Patients with DR also received more complex treatment which is related to the longer duration of diabetes.

The distribution of each degree of retinopathy was as follows: 40.7% with mild nonproliferative DR, 35.9% with moderate nonproliferative DR, and 23.4% with severe proliferative DR. Diabetic macular edema was present in 52 patients (35.9% of those with DR). Of this percentage, edema was clinically significant in 21.4% and not clinically significant in 14.5%. For the DR group, a significant association between the degree of DR and the presence of clinically significant macular edema was observed ($p < 0.0001$). A significant association was also observed between the degree of DR and previous photocoagulation treatment ($p < 0.0001$).

Health-related quality of life using ADDQoL scores

Scores representing diabetes-related quality of life were significantly lower in patients with DR in the following specific domains: leisure, work, freedom to travel, physical ability, family and social life, emotional and sexual relationships, self-confidence, personal finances, motivation,

future, and dependence (Table 2). The average weighted impact score showed a median value of -0.35 (95% CI: $0.78-0.06$) in the group without DR and -0.88 (95% CI: $1.76-0.38$) in the group with DR ($p < 0.001$). This indicates a negative impact of diabetes on quality of life in both groups, with a greater negative impact in the group with DR. The first two items that assess the current quality of life and overall impact of diabetes on quality of life also had significantly lower outcomes in patients with DR ($p < 0.001$; Table 2).

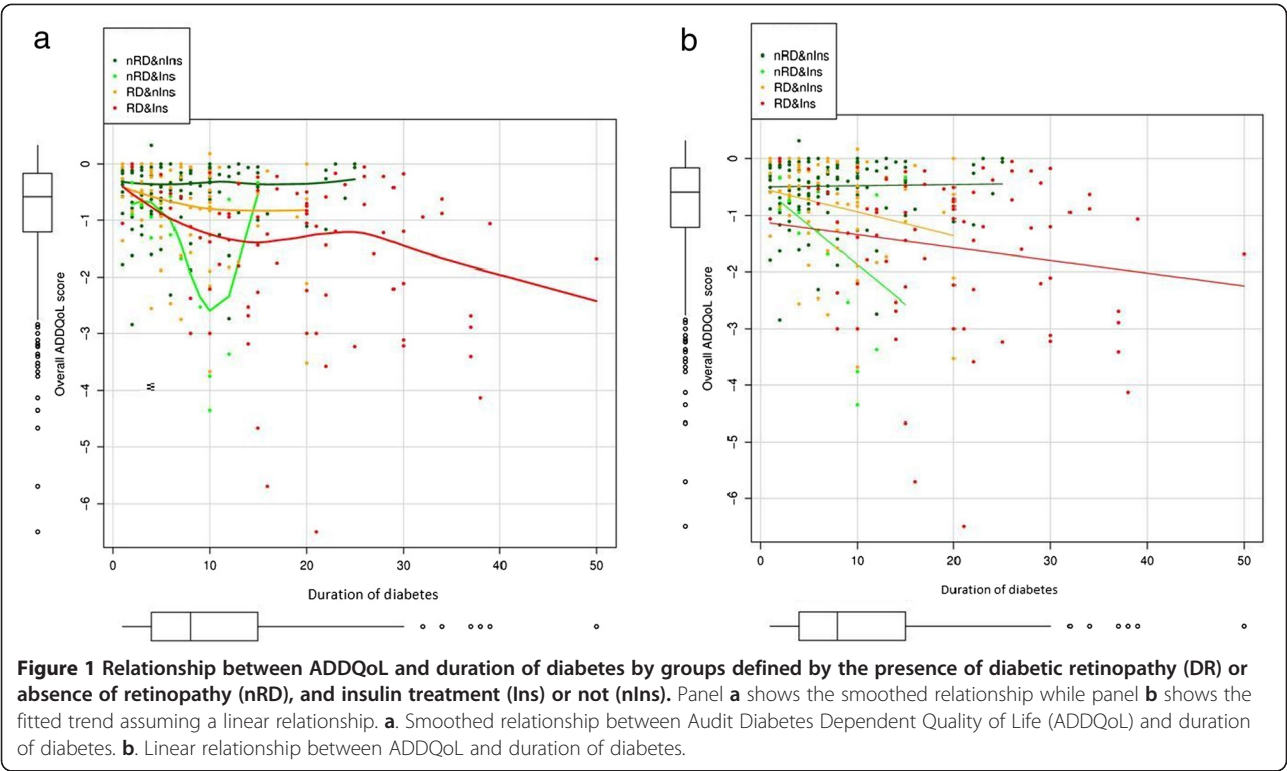
In patients with DR, the observed median quality of life scores were -0.65 , -0.94 , and -1.03 for mild, moderate, and severe DR grades, respectively, and quality of life decreased significantly in relation to the degree of DR (the estimated trend for the median was -0.22 [-0.36 , -0.03]), but not in relation to the severity of macular edema (estimated trend for the median of -0.09 [-0.23 , 0.02]).

The multivariate analysis revealed a second-order interaction between diabetes duration, the presence of DR, and insulin therapy ($p = 0.005$, Table 3). Quality of life was significantly associated with three factors that interacted with each other: diabetes duration, treatment with insulin, and the presence or absence of DR (Figure 1a, electronic supplementary material). Therefore, the differences in quality of life attributable to retinopathy cannot be quantified without taking into account the impact of diabetes duration and insulin therapy. Besides, the association with diabetes duration is not linear and there is a general

Table 3 Multivariate linear regression for the audit of diabetes dependent quality of life

Coefficients	Estimate	Standard deviation	p-value
Intercept	0.8020	0.5098	0.1168
Diabetes duration (years)	-0.0269	0.0418	0.5203
Diabetes duration-squared (years ²)	0.0008	0.001	0.6305
Retinopathy	0.0108	0.3645	0.9762
Insulin	1.6923	0.8318	0.0428
Age >65	0.2798	0.1155	0.0161
Ethnicity	-1.0309	0.27292	0.0001
Waist (centimetres)	-0.0116	0.0044	0.0101
Diabetes duration* DR	-0.0483	0.0851	0.5705
Diabetes duration-squared * DR	0.0003	0.0039	0.9302
Diabetes duration * insulin	-0.7326	0.2457	0.0031
Diabetes duration-squared* insulin	0.0394	0.0152	0.0102
DR * insulin	-1.9684	0.9583	0.0409
Diabetes duration * DR * insulin	0.7348	0.2590	0.0049
Diabetes duration-squared* DR * Insulin	-0.0394	0.0156	0.0122

Multiple R-squared: 32.69%. *stands for the existence of interactions between variables. DR: diabetic retinopathy.



decrease in quality of life during the initial years of the disease that smoothes and reverts for patients with a long duration of diabetes, especially those with insulin therapy. Quality of life improved with increasing duration of the disease, especially in those patients without DR who were being treated with insulin, which consisted of 17 patients and was smaller than the other groups, consisting of 68, 80 and 132 patients (Figure 1b, electronic supplementary material). When quantitative variables in the multivariate model were kept constant, quality of life had an association with the duration of diabetes that depended on the presence or absence of DR or insulin therapy. Regarding the effect of the quantitative variables on quality of life, patients over 65 years rated their quality of life higher ($p = 0.016$) than younger patients. Waist circumference had an inverse relationship, and therefore a negative slope, with the assessment of quality of life ($p = 0.010$).

Treatment satisfaction using DTSQ

The DTSQ median score was not different between patients with or without retinopathy (mean score: 26 vs 27, respectively; $p = 0.236$) (Table 4). However, differences were found in some of the specific questionnaire items. There was a greater perception of having suffered hyper- and hypoglycemic episodes in patients with DR, with a statistically significant difference ($p < 0.001$ and $p = 0.008$, respectively). These patients also expressed greater discomfort regarding treatment and its results ($p < 0.001$).

Table 4 Summary of the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires (DTSQ) measures

DTSQ items	No retinopathy	Retinopathy	p-value
Hyperglycemias frequency perception	2.46 (2.23)	3.58 (2.19)	<0.001
	2 [0,4]	0 [2,6]	
Hypoglycemias frequency perception	0.99 (1.63)	1.64 (2.12)	0.008
	0 [0,2]	0 [0,3]	
Current treatment	5.00 (1.48)	4.8 (1.53)	0.445
	5 [5,6]	5[4,6]	
Convenience	4.99 (1.63)	4.41 (1.82)	<0.001
	6 [5,6]	5 [4,6]	
Flexibility	3.34 (2.49)	2.91 (2.36)	0.057
	4 [0,6]	3 [0,5]	
Understanding	4.37 (1.89)	4.45 (1.85)	0.808
	5 [3,6]	5 [3,6]	
Recommend to others	3.19 (2.23)	3.00 (2.27)	0.362
	3 [1,5]	3 [0.75,5]	
Continue with	5.81 (0.85)	5.76 (1.00)	0.642
	6 [6,6]	6 [6,6]	
Final score	26.73 (5.61)	25.43 (6.70)	0.236
	27 [23,30]	26 [21.75,31]	

Mean (standard deviation) in first line, and median [P25,P75] in second line. The p-values correspond to the unadjusted univariate analysis that compares the difference for each variable between patients with and without retinopathy.

In the group of patients with DR, the subanalysis showed how treatment satisfaction was significantly affected by the severity of macular edema (medians of 28.0, 25.0, and 25.0; trend for the median $-1.50 [-4.17, -0.08]$). Multivariate analysis revealed that patients with DR had lower treatment satisfaction in relation to the duration of diabetes ($p = 0.016$, Table 5). This relationship was influenced by two factors: insulin therapy and the presence of DR. An approximately linear relationship was seen with diabetes duration, which differs significantly between patients with and without DR (Figure 2a, electronic supplementary material). In the group of patients without DR who were not receiving insulin therapy, treatment satisfaction increased as the duration of diabetes increased (Figure 2b, electronic supplementary material). Physically active patients had greater treatment satisfaction ($p = 0.001$), and former smokers had lower satisfaction compared with the group of smokers ($p = 0.044$) (Table 5).

Relationship between quality of life and treatment satisfaction

The same interaction between DR, insulin therapy and diabetes duration was significant when adding treatment satisfaction for explaining the variability observed in the quality of life assessment (Table 6). Treatment satisfaction shows a significant relationship with quality of life that is dependent on insulin therapy but not on DR. Relationship between treatment satisfaction and the assessment of quality life was only significant in patients treated with insulin, regardless of whether they had DR or not (Figure 3a and b, electronic supplementary material).

Discussion

We have shown that patients with type 2 diabetes with DR and no other advanced late complications report a

lower quality of life. The inclusion of only patients without other complications that may have a significant clinical impact on quality of life is a particularly noteworthy element of this study. To our knowledge, this is the first study designed with this specific objective. The results revealed lower ADDQoL scores in the group of patients with DR. Quality of life was affected by the presence and degree of DR, insulin therapy and the duration of the disease. Although the DTSQ showed no statistically significant difference in the final score between study groups, the two specific items that assess perceived glycemic control showed significantly worse scores in patients with DR. Treatment satisfaction was affected over time by the presence of DR, insulin therapy and the severity of macular edema.

The results show the clearly negative impact of DR on quality of life in a large sample with enough statistical power that comprised only subjects with type 2 diabetes mellitus who did not have any other advanced diabetic complications that could exert important confounding or modifying effects on the main study outcome variables. Additionally, the assessment of quality of life and treatment satisfaction using instruments specifically designed and validated for this purpose strengthens these results [25,26,28].

The first approaches to health-related quality of life in the field of diabetes were made through the assessment of health status. However, it is important to note that even if health status is an area of health-related quality of life, there are other domains to consider (e.g., emotional well-being, personal care, physical, social, and cognitive functioning). Quality of life is a recent construct that is conceptually complex and composed of objective and subjective domains. Assessing only health status is unlikely to convey a precise picture of health-related quality of life [33]. With this approach, an optimal health outcome may not be considered an excellent result in terms of quality of life or perceived health status of the patient.

Tung et al. analyzed the impact of the different stages of DR in type 2 diabetic patients with associated nephropathy in Taiwan using utility values [18]. This approach allows the quantification of the level of impairment of the person and the level of functioning in everyday life that is affected by the disease. It allows for an assessment of quality of life by determining health status and is useful for obtaining quality-adjusted life years (QALYs). The results illustrated the influence of the severity of DR and age on utility values. Older age and different degrees of DR had a strong impact on the QALYs after adjusting for other possible non-ophthalmologic health-related factors. Such instruments have demonstrated their validity in cost-utility or economic evaluation studies; however, we do not consider an index that was developed to measure health status suitable for the assessment of quality of life.

Table 5 Multivariate linear regression for the diabetes treatment satisfaction questionnaires

Coefficients	Estimate	Standard deviation	p-value
Intercept	24.7585	1.0030	$< 2e -16$
Insulin	-1.6874	0.9514	0.077
Diabetes duration (years)	0.1571	0.0907	0.084
Retinopathy	1.7524	1.1792	0.138
Physical activity > 20 minutes	2.3979	0.7176	0.001
Tobacco use:			
Smoker	0.6628	0.92503	0.474
Former smoker	-1.6248	0.8016	0.044
Diabetes duration * DR	-0.2587	0.1070	0.016

Multiple R-squared: 11.45%. *stands for the existence of interactions between variables. DR: diabetic retinopathy.

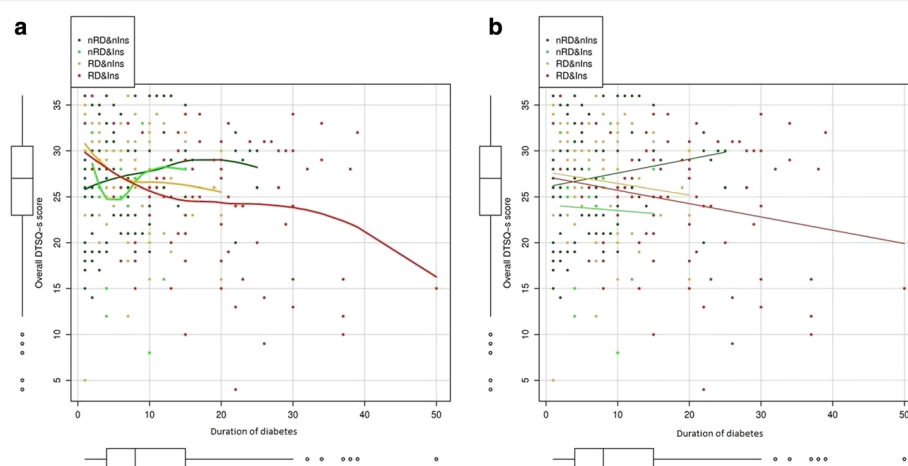


Figure 2 Relationship between Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version (DTSQ-s) and duration of diabetes mellitus by groups defined by the presence of diabetic retinopathy (DR) or absence of diabetic retinopathy (nRD), and insulin treatment (Ins) or not (nIns). Panel **a** shows the smoothed relationship while panel **b** shows the fitted trend assuming a linear relationship. **a.** Smoothed relationship between Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version and duration of diabetes in patients with and without diabetic retinopathy. **b.** Linear relationship between Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version and duration of diabetes in patients with and without diabetic retinopathy.

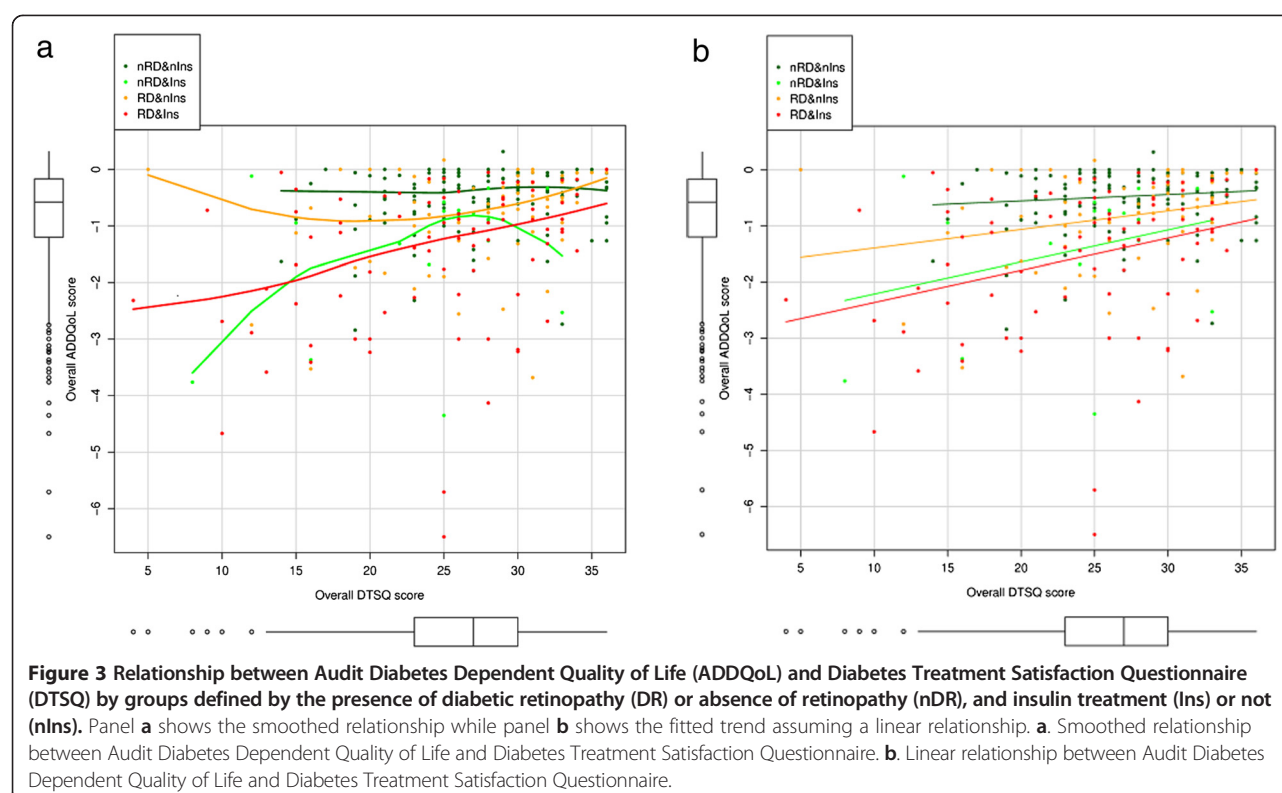
Assessing DR using a patient's health status would explain the differences between this and our study regarding age. Furthermore, the presence of diabetic nephropathy in a significant proportion of patients, as in the study by Tung et al. [18], can exert a confounding effect on the results. In another study, the Los Angeles Latino Eye Study [16], a large sample of Hispanic patients with type 2 diabetes mellitus and a high burden of comorbidities was studied. The impact of DR and its severity on quality of life was

studied using a generic health questionnaire and a vision-specific functioning and quality of life questionnaire designed for people with visual disabilities. The results of the study showed that patients with DR had lower scores on both the Medical Outcomes study 12-Item Short Form Health Survey and the National Eye Institute Visual Function Questionnaire [16]. This association was influenced by both the severity and the laterality of DR. However, the presence of other comorbidities may have had an additive

Table 6 Relationship between treatment satisfaction and quality of life

Coefficients	Estimate	Standard deviation	p-value
Intercept	0.3086	0.5783	0.594
Treatment satisfaction (DTSQ) total score	0.0166	0.0111	0.137
Insulin	0.3869	0.9188	0.674
Retinopathy (DR)	-0.0256	0.3506	0.942
Diabetes duration (years)	-0.0343	0.0404	0.396
Diabetes duration-squared (years ²)	0.0011	0.0017	0.528
Age >65	0.2809	0.1108	0.012
Waist	-0.0109	0.0043	0.012
Insulin * DR	-1.8622	0.9199	0.044
DR * Diabetes duration	-0.0424	0.0818	0.604
DR * Diabetes duration-squared	0.0002	0.0038	0.947
Insulin * Diabetes duration	-0.6268	0.2367	0.009
Insulin * Diabetes duration-squared	0.0330	0.0146	0.025
DR * Insulin * Diabetes duration	0.6405	0.2492	0.011
DR * Insulin * Diabetes duration-squared	-0.0333	0.0150	0.028
DTSQ total score * insulin	0.0433	0.0157	0.010

Multiple R-squared: 38.49%. *stands for the existence of interactions between variables. DTSQ: diabetes treatment satisfaction questionnaire; DR: diabetic retinopathy.



effect on the outcome variables. Chung et al. explored the factors associated with quality of life in a large cohort of Korean patients with type 2 diabetes using the ADDQoL without cardiovascular disease or end-stage renal disease, although patients may have had peripheral neuropathy, retinopathy, and/or diabetic nephropathy [14]. They found that insulin therapy, depressive symptoms, and family history of diabetes were associated with lower quality of life, especially in younger patients. We also found lower ADDQoL scores in younger patients receiving insulin therapy. However, in contrast to our results, the Korean study did not show a significant impact of microvascular complications on quality of life.

Fenwick et al. investigated the impact of DR and macular edema on quality of life in type 1 and 2 diabetic patients using the EuroQoL-5D as a generic utility measure and demonstrated the inadequacy of the instrument and its low sensitivity for the assessment of vision-related quality of life [19]. Moreover, the same authors also assessed the impact of DR with the Vision and Quality of Life Index as a specific instrument for vision and established its validity for measuring the impact that this complication can have on the quality of life of type 1 and 2 diabetic patients. This index, however, did not appear sufficiently sensitive for assessing the impact of the severity of diabetic macular edema, the severity of DR, or the level of visual acuity [34]. However, the coexistence of other diabetic complications

and the use of data from patients with either type 1 or type 2 diabetes does not allow for the comparison of these results with our results.

Our results also illustrate the impact of insulin therapy on quality of life and treatment satisfaction. We could not identify any studies specifically designed to assess the issue of treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes and retinopathy. Mozaffarieh et al. observed an influence of age on treatment satisfaction in a mixed sample of type 1 and 2 diabetic patients with retinopathy who were treated with photocoagulation [17]. Younger patients had lower DTSQ scores. Using the same instrument, Redekop et al. investigated the clinical and sociodemographic characteristics associated with treatment satisfaction in a sample of Dutch patients with type 2 diabetes mellitus [35]. Lower levels of satisfaction were observed in univariate analyses of patients with diabetic complications, but this association was not maintained after adjustment for age, insulin, and glycated haemoglobin levels. In our study, treatment satisfaction was significantly affected by the patient's perceived glycemic control, the duration of the disease, the degree of physical activity and smoking.

Regarding the limitations of this study, the study design inherently allows us to study only associations and not causality. Additionally, the fact that diabetes duration is a major factor in the development of DR caused a discrete

bias in age distribution, with a lower proportion of younger patients in the retinopathy group. While other major complications that could affect quality of life and treatment satisfaction have been ruled out, potential symptoms of peripheral neuropathy that might influence these aspects were not assessed. However, none of the patients had advanced neuropathy leading to serious complications such as diabetic foot disease. The representativeness of the study groups is partially limited and the conclusions may not be generalized to all the population of patients with type 2 diabetes. The results may be applicable to patients with or without retinopathy in the absence of other advanced late diabetic complications that is an important proportion of patients in the Spanish population according to recent reports [36].

In conclusion, in type 2 diabetic patients, the presence of DR is associated with poorer quality of life. Although satisfaction with the overall treatment is not different between the two groups of patients, it is influenced by other clinical variables. The results of this study are relevant because they demonstrate for the first time the negative influence of DR, regardless of the presence of other complications, on the quality of life of type 2 diabetic patients in a study specifically designed for that purpose. Clinicians should be aware that quality of life is one of the primary objectives of diabetes treatment. In addition, these findings should be taken into account in clinical practice when treating patients with DR and type 2 diabetes mellitus. Apart from the benefits in terms of visual outcomes, early identification and treatment of patients with DR would have a positive impact on the different dimensions of the patient's quality of life. However, the potential impact of the early diagnosis and treatment of DR on quality of life deserves the performance of specific intervention studies to address this issue. We also believe that there is a need for additional studies to conduct a linguistic and psychometric validation of new measures of quality of life and treatment satisfaction and to develop measurement tools that would allow the assessment of the impact of DR treatments on the patient.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

NA and DM designed the study. NA, ER, AT, MH and CJ collected the data. NA, MM-A and DM analyzed the data. All authors contributed to the interpretation of the data. NA drafted the manuscript. DM contributed to the writing, reviewing and final editing of the manuscript. NA and DM take full responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors critically revised and approved the final manuscript.

Acknowledgements

This study was supported by grant PS09/01035 from Instituto de Salud Carlos III. N.A holds a predoctoral fellowship (FI11/0008) from Instituto de Salud Carlos III, Spain.

Author details

¹Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, University of Lleida, Lleida, Spain.

²Department of Endocrinology and Nutrition, University Hospital Arnau de

Vilanova, Lleida, Spain. ³Department of Ophthalmology, University Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain. ⁴Biostatistics Unit, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, University of Lleida, Lleida, Spain. ⁵Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Germans Trias Pujol, Carretera Canyet, S/N, 08916 Badalona, Spain.

Received: 14 April 2014 Accepted: 12 August 2014

Published: 20 August 2014

References

- Lecaire TJ, Palma M, Klein R, Klein BE, Cruikshanks KJ: Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 Diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2013, **36**(3):631–637.
- Cheung N, Mitchell P, Wong TY: Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010, **376**(9735):124–136.
- Franch J, Artola S, Diez J, Mata M: The evolution of quality care indicators of patients with type 2 diabetes in the Spanish primary care (1996–2007). The RedGEDAPS quality of care program. *Med Clin* 2010, **135**(13):600–607.
- Romero-Aroca P, Fernández-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M: Diabetic retinopathy epidemiology in type II diabetic patients. Effect of the changes in the diagnostic criteria and stricter control of the diabetes between 1993 and 2005 on the incidence of diabetic retinopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007, **82**(4):209–218.
- Coyne KS, Margolis MK, Kennedy-Martin T, Barker TM, Klein R, Paul MD, Revicki DA: The impact of diabetic retinopathy: perspective from patient-focus groups. *Fam Pract* 2004, **21**(4):447–453.
- Fenwick EK, Pesudovs K, Khadka J, Dirani M, Rees G, Wong TY, Lamoureux EL: The impact of diabetic retinopathy on quality of life: qualitative findings from an item bank development project. *Qual Life Res* 2012, **21**(10):1771–1782.
- Rubin RR, Peyrot M: Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999, **15**(3):205–218.
- Fong DS, Girach A, Boney A: Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 2007, **27**(7):816–824.
- Mira JJ, Aranaz J: Patient satisfaction as an outcome measure in healthcare. *Med Clin (Barc)* 2010, **114**(3):26–33.
- Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD: Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2008, **92**(1):89–92.
- Valderas JM, Alonso J: Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res* 2008, **17**(9):1125–1135.
- Fenwick EK, Pesudovs K, Rees G, Dirani M, Kawasaki R, Wong TY, Lamoureux EL: The impact of diabetic retinopathy: understanding the patient's perspective. *Br J Ophthalmol* 2011, **95**(6):774–782.
- Davidov E, Breitschdel L, Clouth J, Reips M, Happich M: Diabetic retinopathy and health-related quality of life. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009, **247**(2):267–272.
- Chung JO, Cho DH, Chung DJ, Chung MY: Assessment of factors associated with the quality of life in Korean type 2 diabetic patients. *Intern Med* 2013, **52**(2):179–185.
- Nutheti R, Keeffe JE, Shamanna BR, Nirmalan PK, Krishnaiah S, Thomas R: Impact of impaired vision and eye disease on quality of life in Andhra Pradesh. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, **47**(11):4742–4748.
- Mazhar K, Varma R, Choudhury F, McKean-Cowdin R, Shtir CJ, Azen SP, Los Angeles Latino Eye Study Group: Severity of diabetic retinopathy and health-related quality of life: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2011, **118**(4):649–655.
- Mozaffarieh M, Benesch T, Sacu S, Krepler K, Biowski R, Wedrich A: Photocoagulation for diabetic retinopathy: determinants of patient satisfaction and patient-provider relationship. *Acta Ophthalmol Scand* 2005, **83**(3):316–321.
- Tung TH, Chen SJ, Lee FL, Liu JH, Lin CH, Chou P: A community-based study for the utility values associated with diabetic retinopathy among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2005, **68**(3):265–273.
- Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, Pesudovs K, Finger RP, Wong TY, Lamoureux EL: The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012, **53**(2):677–684.
- Bernstein S, Moravia A, Sloutskis D: Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *Am J Public Health* 1999, **89**(6):862–867.

21. World Health Organization: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/physical_activity_intensity/en]
22. Kaiser PK: **Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of Snellen versus ETDRS charts in clinical practice [An AOS Thesis].** *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009, **107**:311–324.
23. Bradley C, Todd C, Gorton T, Symonds E, Martin A, Plowright R: **The development of an individualised questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL.** *Qual Life Res* 1999, **8**(1–2):79–91.
24. Bradley C, de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Eschwège E, Gönder-Frederick L, Simon D: **PANORAMA: A European study to evaluate quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes mellitus-study design.** *Prim Care Diabetes* 2011, **5**(4):231–239.
25. De Pablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Maya-Poyo J, Derivas-Otero B, García-Sánchez R, Viguera-Esther P: **Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: Results in Spain of the PANORAMA study.** *Endocrinol Nutr* 2014, **61**(1):18–26.
26. Botija MP, Lizán L, Gosalbes V, Bonet A, Fornos A: **How does intensive therapy to control cardiovascular risk factors affect health-related quality of life in diabetic patients?** *Aten Primaria* 2007, **39**(5):227–233.
27. Bradley C: **Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ).** In *Handbook of Psychology and Diabetes: A Guide to Psychological Measurement in Diabetes Research and Practice.* Edited by Bradley C. New York: Harwood Academic Publishers; 1994:111–112.
28. Gomis R, Herrera-Pombo J, Calderón A, Rubio-Terrés C, Sarasa P: **Validación del cuestionario "Diabetes treatment satisfaction questionnaire" (DTSQ) en la población española.** *Pharmacoeconomics Spanish Res Articles* 2006, **3**(1):7–18.
29. Bradley C, Gamsu DS: **Guidelines for encouraging psychological well-being: Report of a working group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St. Vincent Declaration Action Programme for Diabetes.** *Diabet Med* 1994, **11**(5):510–516.
30. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agarch CD, Davis M, Dills K, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT, Global Diabetic Retinopathy Project Group: **Proposed internacional clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales.** *Ophthalmology* 2003, **110**(9):1677–1682.
31. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: **Early photocoagulation for diabetic macular retinopathy. ETDRS report number 9.** *Ophthalmology* 1991, **98**:766–785.
32. Hwee W: **Health-related Quality of Life in People with Diabetes Mellitus: Perspective from a Multi-ethnic Asian Population.** In *PhD Thesis.* Singapore: National University of Singapore; 2005.
33. Speight J, Reaney MD, Barnard KD: **Not all roads lead to Rome-a review of quality of life measurement in adults with diabetes.** *Diabet Med* 2009, **26**(4):315–327.
34. Fenwick EK, Xie J, Pesudovs K, Chiang PP, Finger RP, Lamoureux EL: **Assessing disutility associated with diabetic retinopathy, diabetic macular aedema and associated visual impairment using the Vision and Quality of Life Index.** *Clin Exp Optom* 2012, **95**(3):362–370.
35. Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP: **Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2002, **25**(3):458–463.
36. Vinagre J, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, Castell C, Franch J, Bolibar B, Mauricio D: **Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes primary care in Catalonia (Spain).** *Diabetes Care* 2012, **35**(4):774–779.

doi:10.1186/s12955-014-0131-2

Cite this article as: Alcubierre et al.: A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications. *Health and Quality of Life Outcomes* 2014 **12**:131.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- **Convenient online submission**
- **Thorough peer review**
- **No space constraints or color figure charges**
- **Immediate publication on acceptance**
- **Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar**
- **Research which is freely available for redistribution**

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Publicación 2

Título: Association of low oleic acid and caffeine intake with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients.

Autores: Nuria Alcubierre, Esther Rubinat, Mireia Falguera, Joan Valls, Alicia Traveset, M^a Belén Vilanova, Josep Ramón Marsal, Marta Hernández, Minerva Granado-Casas, María Dolores Martínez-González, Carmen Jurjo, Josep Franch-Nadal, Jesús Vioque, Eva María Navarrete-Muñoz, Dídac Mauricio.

Revista: en proceso de evaluación en la revista Nutrition.

Resumen:

Objetivo: El objetivo de este estudio fue evaluar las posibles diferencias en la alimentación, la ingesta de nutrientes e índices de calidad alimentaria de la dieta en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con y sin retinopatía diabética (RD), y en sujetos no diabéticos.

Material y método: se incluyeron 146 pacientes con DM2 con RD, 148 sin RD y 148 sujetos sin diabetes, como controles. Todos los sujetos fueron sometidos a una evaluación clínica. La ingesta de alimentos se evaluó a través de un cuestionario validado de frecuencia alimentaria. Además, la adherencia a la dieta Mediterránea se calculó mediante el *alternate Mediterranean Diet score* y la calidad de la dieta con el *alternate Healthy Eating Index*. Se utilizaron varios modelos lineales para explorar potenciales diferencias en la ingesta de nutrientes entre los pacientes con y sin RD.

Resultados: Los pacientes con RD mostraron una ingesta significativamente más baja de ácidos grasos monoinsaturados, ácido oleico y cafeína. Además, el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y la ingesta de ácido oleico interactuaron con la duración de la diabetes; esta interacción fue mayor conforme aumentó el tiempo de evolución de la diabetes. Los pacientes con diabetes tipo 2, con y sin DR, mostraron una mayor adherencia a la dieta Mediterránea y a un patrón alimentario más saludable que la población no diabética de su entorno.

Conclusión: En nuestra región mediterránea, una menor ingesta de ácido oleico, como principal fuente de ácidos grasos insaturados, y de cafeína se asoció con la presencia y gravedad de la RD. Además, los pacientes con DM2 mostraron una mayor adherencia a una dieta sana mediterránea que los sujetos no diabéticos.

Authors: Nuria Alcubierre M.Sc. R.D.^a, Esther Rubinat M.Sc. R.N.^b, Mireia Falguera M.D.^{a,c}, Joan Valls MSc Ph.D.^d, Alicia Traveset M.D.^{a,e}, BelenVilanova M.D.^c, Josep Ramon Marsal Stat^{f,g}, Marta Hernandez M.D.^{a,h}, Minerva Granado-Casas M.Sc. R.D.^a, Maria Dolores Martinez-Gonzalez M.Sc. R.N.^a, Carmen Jurjo M.D. Ph.D.^{a,e}, Josep Franch-Nadal M.D. Ph.D.^{b,i}, Jesús Vioque M.D. Ph.D.^{j,k}, Eva Maria Navarrete-Muñoz M.P.H. Ph.D.^{j,k}, Didac Mauricio M.D. Ph.D.^{a,b,l}.

Title: **Association of low oleic acid and caffeine intake with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients.**

^aInstitut de Recerca Biomèdica de Lleida, University of Lleida, Lleida, Spain.

^bUnitat de Suport a la Recerca de Barcelona, Institut Universitari d’Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain.

^cPrimary Health Care Center Igualada Nord, Igualada, Spain.

^dBiostatistics Unit, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, University of Lleida, Lleida, Spain.

^eDepartment of Ophthalmology, University Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain.

^fUnitat de Suport a la Recerca de Lleida, Institut Universitari d’Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol), Lleida, Spain.

^gUnitat de Epidemiologia, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Vall d’Hebron, Barcelona, Spain.

^hDepartment of Endocrinology and Nutrition, University Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain.

ⁱPrimary Health Care Center Raval Sud, Barcelona, Spain.

^jConsortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública CIBERESP), Madrid, Spain.

^kPublic Health Department, Miguel Hernandez University, Alicante, Spain.

^lDepartment of Endocrinology and Nutrition, Health Sciences Research Institute & University Hospital Germans Trias Pujol, Badalona, Spain.

Corresponding author

Didac Mauricio

Dept. Endocrinology & Nutrition

University Hospital Germans Trias Pujol

Carretera Canyet, S/N

08916 Badalona

Spain

Phone number: +34 627953473

Fax number: +34 934978497

Abstract

Objectives

The objective of this study was to evaluate potential differences in food and nutrient intake, and dietary quality indexes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with and without diabetic retinopathy (DR), and in non-diabetic subjects.

Research Methods & Procedures

This study included 146 patients with T2DM with DR, 148 without DR and 148 control participants without T2DM. All subjects underwent a clinical evaluation. The food intake was evaluated through a validated food frequency questionnaire. In addition, the Mediterranean diet adherence was calculated using the alternate Mediterranean Diet score and the diet quality using the alternate Healthy Eating Index. Multiple linear models were used to explore potential predictors of differences in nutrient intake in patients with and without DR.

Results

Patients with DR had a significant lower intake of monounsaturated fatty acids, oleic acid and caffeine. In addition, the monounsaturated fatty acid and oleic acid intake interacted with diabetes duration, with stronger relation with longer duration of the disease. Patients with T2DM with and without DR showed a higher adherence to the Mediterranean diet and a higher quality diet index than their non-diabetic counterparts.

Conclusions

In our Mediterranean region, lower oleic acid intake, as the main source of unsaturated fatty acid intake, and lower caffeine intake are associated with the presence and severity of DR. In addition, patients with T2DM show a higher adherence to a Mediterranean healthy diet than their non-diabetic counterparts.

Keywords: diabetic retinopathy, oleic acid, mono-unsaturated fatty acids, caffeine, type 2 diabetes mellitus, dietary quality indexes.

Introduction

Diabetic retinopathy (DR) is an ophthalmological complication of diabetes mellitus and is the main cause of non-recoverable vision loss in the working-age population [1]. In Spain, DR is still a relatively frequent diabetic microangiopathic complication [2].

Nutritional therapy is an integral part of diabetes management and may contribute to the prevention of the development of late diabetes complications [3]. However, the adherence to a healthy diet is still far from optimal in these patients. Previous studies A study in Japan described a low adherence to nutritional recommendations in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [4 - 6].

Few studies have specifically assessed the adherence of T2DM patients to a healthy diet pattern using validated dietary quality indexes. In Spain, only half of the patients with type 1 and type 2 diabetes adequately follow the Mediterranean diet (*MedDiet*) and the nutritional recommendations of the scientific bodies [7]. Interestingly, a study in Ireland found lower healthy diet scores in patients with T2DM with respect to the control population [8].

The development of DR is determined by multiple contributing factors: duration and magnitude of hyperglycemia, high blood pressure, dyslipidemia, smoking, oxidative stress, inflammation, platelet dysfunction and several genetic factors [1, 9]. However, there is little evidence concerning the potential role of nutrients as factors protecting against DR. Two older intervention studies in humans showed the potential protective role of unsaturated fatty acids, especially linoleic acid, against the development and progression of DR in T2DM patients [10, 11]. In a population-based cross-sectional study in patients with T2DM in India, low fiber intake was identified as a risk factor for the development of DR [12]. Tanaka et al. demonstrated that increased fruit consumption is associated with a lower incidence of DR in a cohort of Japanese patients with T2DM who followed a low-fat, energy-restricted diet [13]. In a small cross-sectional study, diabetic patients without retinopathy had a higher fiber and carbohydrate intake and a lower proportion of dietary energy from protein than their counterparts with retinopathy [14].

We hypothesized that patients with T2DM with DR have a different pattern of food and nutrient intake compared to patients without DR. Also, considering that subjects with T2DM receive dietary counseling, it is conceivable that they have healthier dietary habits

than non-diabetic subjects. Thus, we aimed to explore the potential differences in nutrient intake, and the adherence to the Mediterranean dietary and the diet quality index in type 2 diabetic patients with and without DR. Additionally, we also aimed to assess whether these patients had a healthier food intake pattern than their non-diabetic counterparts.

Methods

Study design and population

In this case-control study, we included a total of 146 type 2 diabetic patients with DR, 148 type 2 diabetic patients without DR and 148 non-diabetic controls. All of the participants were aged 40 to 75 years. The primary recruitment of the cases was carried out within the diabetic retinopathy screening and treatment program of the Department of Ophthalmology that was recently described in a study that evaluated patients' quality of life [15]. A total of 299 subjects participating in that study were offered to participate in the current one, and only 5 declined to answer the additional dietary questionnaires (response rate: 98.3%). The retinopathy status was assessed and classified by an experienced ophthalmologist following an international clinical classification system [15]. The presence of other advanced diabetes complications was an exclusion criterion: renal disease (macroalbuminuria or renal insufficiency) and cardiovascular disease. Additionally, the subjects had to be free from any condition known to affect clinical and nutritional variables (e.g., inflammatory intestinal illness, pancreatitis, chronic hepatic or chronic pulmonary diseases). A total of 148 non-diabetic adult control participants from the same health care district, in the same age-range and with a similar sex distribution as the diabetes study groups were recruited; these subjects were selected from a random sample identified for an ongoing population-based study. The recruitment process took place between March 2010 and January 2013. The local Ethics Committee approved this study, and all of the study subjects signed a written informed consent form.

Clinical and socio-demographic variables

A detailed description of the methodology of assessment of the different clinical variables was recently published [15]. The following socio-demographic and clinical characteristics were recorded: age, sex, diabetes duration, self-reported ethnic group, smoking habit, physical activity, level of education, blood pressure, lipid profile, antidiabetic treatments, antihypertensive and hypolipidemic treatments, and glycated hemoglobin (HbA1c).

Dietary data

The usual intake of foods and nutrients was assessed with the use of a 101-food item semiquantitative food frequency questionnaire (FFQ) (available at: <http://bibliodieta.umh.es/cfa-101-inma>). The FFQ was an adapted version of the questionnaire by Willett et al. [16] and validated for Spanish populations [17]. The mean correlation coefficients between nutrient intakes estimated using prospectively collected diet records and those estimated with the FFQ were 0.47 for validity and 0.40 for reproducibility [18]. The correlation coefficient for monounsaturated fat for the one-year validity of the FFQ using as reference 4 one-week diary records was $r=0.45$. Oleic acid from olive oil intake is the most important source of monounsaturated fat intake in Spain [17]. The questionnaires were released to and controlled by one of the researchers (N.A.) on an individual basis. Participants were asked to report how often, on average, they had consumed each food item over the past year. Serving sizes were specified for each food item in the food frequency questionnaire (FFQ). The questionnaire offered nine options for frequency of consumption for each food, ranging from never or less than once a month to 6 or more times/day. Nutrient values for each food in the questionnaire were mainly obtained from food composition tables of the US Department of Agriculture and supplemented with Spanish sources [18, 19].

The Mediterranean Diet adherence was determined by the alternate Mediterranean Diet score (aMED) [20]. The aMED was constructed on the basis of the intake of 9 components of the traditional MedDiet: fruits (including nuts and seeds), vegetables (not including potatoes), legumes, cereals (only whole grain), dairy products, fish, meat (not including poultry), monounsaturated to saturated fatty acid ratio and alcohol intake. With the exception of alcohol, medians of the sample were used as cutoff points. A value of 1 was given to the components typically representative of the Mediterranean diet (legumes, fruits, vegetables, cereals and fish) of which the consumption was equal or superior to the average for the sex. This score, which ranges from 0 (minimal adherence) to 9 (maximal adherence) [20].

The quality diet index was determined by the alternate Healthy Eating Index (aHEI). This score was estimated based on the criteria of McCullough et al [21] with the use of food items and nutrient estimates derived from the FFQ. Briefly, the aHEI consists of 9 items

with a maximum possible score of 87.5. Such items and their corresponding ideal intakes are as follows: vegetables (5 servings/d), fruit (4 servings/d), nuts and soy (1 serving/d), ratio of white meat (fish and poultry) to red meat ($\geq 4:1$), cereal fiber (15 g/d), *trans* fat ($\leq 0.5\%$ of energy), ratio of polyunsaturated to saturated fat (≥ 1), moderate alcohol intake (0.5–1.5 servings/d), and long-term multivitamin use (≥ 5 y of continuous use). In this study, the score, adapted by excluding the long-term multivitamin use, ranged from 0 (minimal adherence) to 80 (maximal adherence).

Sample size

The inclusion of a minimum of 146 individuals in each group (control, DR and non-DR patients) was sufficient to achieve a 80% statistical power ($\beta=0.2$) with a 5% significance level ($\alpha=0.05$) to detect a difference of at least 40 g in the carbohydrate intake, 81 mg in cholesterol intake, and 3.2 g in fiber intake (assuming standard deviations of 104.5, 215.0 and 8.3, respectively). These calculations used the results published in a previous study conducted in Spain as a reference [22].

Statistical analysis

Mean (and standard deviations) or absolute and relative frequencies (in percentages) were computed for quantitative or qualitative variables, respectively. The differences between the groups were assessed using Mann-Whitney tests or Chi-squared tests. Bonferroni-corrected p-values were also provided to adjust for multiple pairwise comparisons (control vs DR, control vs non-DR and DR vs non-DR). To further investigate the differences of DR vs non-DR patients for those variables found significant (using Bonferroni-corrected p-value) in the bivariate analysis, linear regression models were performed. Age, sex and diabetes duration were considered for adjustment in these models. The final model was obtained applying a stepwise algorithm to minimize Akaike's Information Criterion. The association of the patient group (DR and non-DR) with the diabetes duration was included in the models as a potential predictor. To further analyze the association of the significant nutrients with DR grade, specific analysis comparing grades 1 (mild diabetic retinopathy) or 2-4 (advanced retinopathy) with respect to non-DR patients were performed with a Mann-Whitney test, and also an additional test to evaluate the trend according to the grade with a linear model. A significance level of 0.05 was used. The statistical analyses were

conducted with R 3.0.1 (R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria: <http://www.r-project.org>).

Results

The clinical and socio-demographic characteristics and their comparisons across the three study groups are shown in Table 1. The patients with DR compared with those without DR were slightly older and had a greater waist circumference. Also, as in other studies on diabetic retinopathy, patients with this complication had longer diabetes duration, were more frequently treated with insulin, had higher HbA1c concentrations and lower level of education.

Daily food intake

In relation to the food groups, there were no differences between patients with and without DR, except for a higher bread consumption in patients without DR (supplementary Table 1). The patients with T2DM with and without DR consumed more fish and fatty fish, vegetables, fruit, and less cereals and pasta, alcohol, coffee and tea compared with the control group. Additionally, the group with DR had a higher intake of white bread and lean fish, and a lower intake of bread compared with their non-diabetic counterparts. The patients without DR ate more prepared meals and drank less alcoholic drinks than the control group.

Nutrient intake

The daily intake of nutrients in the three study groups are provided as supplementary material (supplementary Table 2). The patients with DR had a lower intake of oleic acid and total monounsaturated fatty acids than patients without retinopathy. The patients with DR also consumed less caffeine and saturated fat than those without DR. Compared with the non-diabetic subjects, the two groups of diabetic patients consumed less alcohol and caffeine and consumed more sugar, omega-3, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, soluble fiber, retinol, carotenoids, potassium, lutein, zeaxanthin, β -cryptoxanthin, vitamin C, vitamin B₆ and folate. Compared to the control group, the patients with DR had a higher intake of vitamin B₁₂ and lower consumption of complex carbohydrates, trans fat, palmitic and stearic acids, and total saturated fatty acids. The patients without DR had a higher intake of insoluble and total fiber, α -carotene, lycopene and magnesium than the non-diabetic subjects.

Dietary quality index

Table 2 shows the results of the mean scores of the food quality indexes (aMED and aHEI) for the three study groups. The patients without DR had higher dietary quality scores with respect to the control (aMED, $p<0.001$; aHEI, $p<0.001$). The patients with DR had also higher scores in 2 quality indexes (aMED, $p=0.01$; aHEI, $p=0.04$). No differences were observed between the patients with and without DR.

Multivariate analyses

The multivariate analysis revealed that the association of low saturated fatty acid intake with the presence of diabetic retinopathy only reached borderline statistical significance ($p=0.05$, results not shown). The multivariate analysis showed that the association of the lower intake of oleic acid and monounsaturated fatty acids were associated with the female gender and increasing age (Table 3). Interestingly, there was a clear association between the diabetes duration and the presence of retinopathy; these two covariate factors were also significantly associated with the oleic acid intake. We found an interaction that indicated that there was an association of the low oleic acid intake with the presence of retinopathy increased with the longer diabetes duration (Supplementary figure 1). In addition, the multivariate analysis of caffeine intake yielded an independent association between low caffeine intake and the presence of diabetic retinopathy. There was also an association between caffeine intake and two other variables: older age and insulin treatment (Table 4). Finally, a statistically significant association of oleic acid, monounsaturated fatty acids and caffeine with DR grade was also observed (Table 5). This analysis revealed a decreasing trend of the consumption of these nutrients in non-DR patients, followed by grade 1 (mild diabetic retinopathy) and grades 2-4 DR (advanced retinopathy) patients ($p=0.008$, $p=0.009$ and $p=0.004$) respectively for oleic acid, monounsaturated fatty acids and caffeine (Table 5).

Discussion

The findings of the present study indicate that in type 2 diabetic patients from our region the presence and severity of diabetic retinopathy is associated with low caffeine and oleic acid intake. Low oleic acid intake showed a clear relationship with diabetes duration, revealing that the association between the low intake of this nutrient in patients with retinopathy increased as the disease duration lengthened. Oleic acid represents more than

90% of the monounsaturated fatty acid intake of these patients; therefore, the association between DR and low monounsaturated fatty intake paralleled the results of the association with low oleic acid intake. Although the patients with retinopathy also showed a lower saturated fat intake, the multivariate analysis did not show a clear association between the intake of saturated fats and DR. No differences in terms of dietary quality were found between the patients with and without retinopathy. Additionally, we were able to show that the food pattern intake of the patients with T2DM in our region is healthier than the non-diabetic subjects by measuring different dietary quality scores (aMED and aHEI).

This is the first study that has identified an association of low oleic acid intake and diabetic retinopathy. However, the potential role of unsaturated fatty acids was initially described in 2 intervention studies [10, 11]. The first study showed the preventive effect of a linoleic-acid rich diet in the development of microangiopathy and the progression of diabetic retinopathy in T2DM [10]. A second intervention study in T2DM confirmed the protective role of a high polyunsaturated fatty acid diet compared with a low-carbohydrate diet in the development of retinopathy [11]. Unfortunately, these studies had almost no impact on later research into diabetic retinopathy. Only a prospective study in Spain showed the potential protective role of polyunsaturated and monounsaturated fatty acids in the prevention of diabetic complications in a small sample of patients with type 1 and type 2 diabetes [23]. Olive oil is one of the main components of the Mediterranean diet, a diet that has demonstrated a relevant effect in the prevention of cardiovascular disease [24]. Current and previous results point to the potential protective role that poly- and monounsaturated fatty acids may have, not only on macrovascular, but also on microvascular beds. Additionally, we should keep in mind that oleic acid is the main component of olive oil, but this source of fat also contains many other substances, especially antioxidants, that could play a neuroprotective role in the retina [25].

Worldwide, the main diet source of caffeine is coffee [26]. To our knowledge, this is the first study that explored and identified the potential association of low caffeine intake with the presence and severity of retinopathy. It is remarkable that both groups of diabetic patients showed lower caffeine intakes compared to their non-diabetic counterparts. This may reflect a previous low intake of caffeine in the overall population of patients with T2DM, a disease for which low caffeine intake was identified as a risk factor [26].

However, the caffeine intake in the patients with DR was clearly lower than in those without DR, especially in patients with non-mild DR. In fact, there is experimental evidence showing that caffeine affects retinal microcirculation in diabetes [27]. Interestingly, in an experimental model of limb ischemia, caffeine was able to inhibit vascular-endothelial growth factor secretion and neovascularization induced by hypoxia [28]. Thus, caffeine could also inhibit vascular-endothelial growth factor activation in the retina, a central step in the pathogenic process leading to DR [29]. However, coffee contains many other substances that, as in the case of olive oil, include antioxidants that may have neuroprotective effects on the retina [25].

Previous studies described an association of fruit consumption, higher fiber and carbohydrates, and lower protein intake with a protective effect on retinopathy [12-14]. However, we were not able to show any difference in the fiber, protein or carbohydrate intakes between the patients with and without retinopathy. Except for the 2 intervention studies mentioned above, all of the other studies, including ours, in this area were cross-sectional. Therefore, we are in great need of studies with a prospective observational design or even intervention trials.

Finally, we also explored if the dietary food intake pattern of both study groups was healthier than that of the non-diabetic participants. As the study was primarily designed to assess the differences in the nutrient intake between the patients with and without retinopathy, this prevented us from pooling the data of the two groups of diabetic subjects. Nevertheless, the results were consistent for the main differences detected. We could show that diabetic patients had higher scores in the dietary indexes, i.e. aMED and aHEI, that indicate a healthier dietary pattern. This difference is likely primarily attributable to the nutritional therapy provided for their disease management. A recent study in Spain showed that half of the patients with type 1 and type 2 diabetes have a fair score in terms of Mediterranean diet [7]. However, our results are in contrast with those of a recent study in Ireland that found low healthy diet scores in patients with type 2 diabetes [8]. In general, other findings from studies in Japan [1, 30] and different countries from the Mediterranean region [5, 6], including Spain [7, 24, 31], indicate that the adherence to the recommended food intake needs to be improved in subjects with T2DM.

The main limitation of our study is its cross-sectional design that prevents the adoption of any conclusion about the causality of any nutritional factors in retinopathy. We also acknowledge that patients with DR had distinct clinical characteristics. Some of these clinical features are intrinsically associated with diabetic retinopathy, e.g. hypertension and longer diabetes duration, which is in turn associated to poorer glycemic control and more complex hypoglycemic treatment regimen. Additionally, we are unable to detect other potential habits or external factors that may have been associated with the lower consumption of specific nutrients. From the nutritional point of view, it is probable that we would have detected other nutritional associations, as we used a food intake questionnaire that thoroughly assessed long-term dietary habits. Additionally, we avoided any nutritional differences that could be associated with other advanced late diabetic complications and differential associated food intake patterns, i.e., all of the subjects with diabetes were free from any clinical cardiovascular or renal disease. Because of the study design, the current results cannot be extrapolated to the entire diabetic population. However, the clinical characteristics of the studied patients are similar to those recently described in our region [2].

In conclusion, a low intake of oleic acid and caffeine is associated with the presence and severity of retinopathy in type 2 diabetic patients from the Mediterranean region. Additionally, the patients with type 2 diabetes showed a pattern of diet that is closer to a healthy diet than the non-diabetic population. These and previous findings highlight the potential role of nutrients in the prevention of the development and/or progression of diabetic retinopathy. Further research, especially prospective studies, in this area is warranted. Additionally, our study indicates that we should encourage any clinical and research activity aimed at improving diabetic patient adherence to the current dietary recommendations.

Acknowledgements

This study was supported by grant PS09/01035 from Instituto of Salud Carlos III. N.A holds a predoctoral fellowship from Instituto of Salud Carlos III FI11/0008.

Authors' contribution: Didac Mauricio, Eva Maria Navarrete-Muñoz and Nuria Alcubierre designed the study. Nuria Alcubierre, Esther Rubinat, Mireia Falguera, Alicia Traveset,

Belen Vilanova, Marta Hernandez, Minerva Granado-Casas, Maria Dolores Martinez-Gonzalez, Carmen Jurjo and Josep Franch-Nadal collected the data. Nuria Alcubierre and Didac Mauricio wrote the paper. Eva Maria Navarrete-Muñoz, Joan Valls and Josep Ramon Marsal analyzed the data. All authors contributed to the discussion and approved the final version of this paper.

References

- [1] Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S84-87.
- [2] Mata-Cases M, Roura-Olmeda M, Berengué-Iglesias M, Birulés-Pons M, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J, et al. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *Int J Clin Pract* 2012;66:289-298.
- [3] Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97:505-516.
- [4] Kobayashi Y, Hattori M, Wada S, Iwase H, Kadono M, Tatsumi H, et al. Assessment of daily food and nutrient intake in Japanese type 2 diabetes mellitus patients using dietary reference intakes. *Nutrients* 2013;5:2276-2288.
- [5] Thanopoulou A, Karamanos B, Angelico F, Assaad-Khalil S, Barbato A, Del Ben M, et al. Nutritional habits of subjects with type 2 diabetes mellitus in the mediterranean basin: comparison with the nondiabetic population and the dietary recommendations. *Diabetologia* 2013;47:367-376
- [6] Rivallese AA, Boemi M, Cavalot T, Costagliola L, Feo P, Miccoli R, et al. Dietary habits in type 2 diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 2008;62:660-664
- [7] Muñoz-Pareja M, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Graciani A, López-García E, Banegas JR, et al. The diet of diabetics patients in Spain in 2008-2010: accordance with the main dietary recommendations – a cross-sectional study. *Plos One* 2008;7:e39454.
- [8] Murray AE, McMorrow AM, O'Connor E, Kiely C, Mac Ananey O, O'Shea D, et al. Dietary quality in a sample of adults with type 2 diabetes mellitus in Ireland; a cross-sectional case control study. *Nutr J* 2013;12:110.
- [9] Petrovič D. Candidate genes for proliferative diabetic retinopathy. *Biomed Res Int* 2013;540416.
- [10] Houtsmuller AJ, Zahn KJ, Henkes HE. Unsaturated fats and progression of diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 1980;48:363-371
- [11] Howard-Williams J, Patel P, Jelfs R, Carter RD, Awdry P, Bron A, et al. Polyunsaturated fatty acids and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1985;69:15-18

- [12] Ganesan S, Raman R, Kulothungan V, Sharma T. Influence of dietary-fibre intake on diabetes and diabetic retinopathy: Sankara Nethralaya-Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (report 26). Clin Experiment Ophthalmol 2012;40:288-294.
- [13] Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, et al. Fruit intake and incident diabetic retinopathy with type 2 diabetes. Epidemiology 2013;24:204-211.
- [14] Roy MS, Stables G, Collier B, Roy A, Bou E. Nutritional factors in diabetics with and without retinopathy. Am J Clin Nutr 1989;50:728-730
- [15] Alcubierre N, Rubinat E, Traveset A, Martinez-Alonso M, Hernandez M, Jurjo C, et al. A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications. Health Qual Life Outcomes 2014;12:131.
- [16] Willet WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Am J Epidemiol 1985;122:51-65
- [17] Vioque J. Validez de la evaluación de la ingesta dietética [in Spanish]. In Serra-Majem L, Aranceta J and Mataix J (eds). Nutrición y Salud Pública. Métodos, Bases Científicas y Aplicaciones, 1995. Masson, Barcelona, Spain
- [18] Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, López-Espín JJ, Sarabia-Cos L, Vivero-Salmerón G, Vioque J, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients is associated with semen quality in young university students. Hum Reprod 2012;27:2807-2814.
- [18] Vioque J, Navarrete-Muñoz EM, Gimenez-Monzó D, García de la Hera M, Granado F, Young IS, et al. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. Nutr J 2013;12:26.
- [19] US Department of Agriculture: Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference. <http://ndb.nal.usda.gov/>. Accessed 8 April 2015
- [20] Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med 2003;348:2599-2608
- [21] McCullough ML, Feskaninch D, Stampfer MJ, Rosner BA, Hu FB, Hunter DJ, et al. Adherence to the dietary guidelines for Americans and risk of major chronic disease in women. Am J Clin Nutr 2000;72:1214-1222

[22] Vioque J, Quiles J (2003) Encuesta de Nutrition y Salud de la Comunidad Valenciana. <http://bibliodieta.umh.es/files/2012/07/Libro-Encuesta-Nutricion-y-Salud-CV.pdf>.

Accessed 8 April 2015

[23] Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association (GSEDNu). Diabetes Nutrition and Complications Trial: adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset diabetes complications. A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. J Diabetes Complications 2006;20:361-366

[24] Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean Diet, its components, and cardiovascular disease. Am J Med 2015;128:229-238.

[25] Rossi T, Gallo C, Bassani B, Canali S, Albini A, Bruno A. Drink your prevention: beverages with cancer prevention phytochemicals. Pol Arch Med Wewn 2014;124:713-722

[26] O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, Di Nicolantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause of mortality. J Am Coll Cardiol 2013;62:1043-1051.

[27] McGahon HK, Dash DP, Arora A, Wall N, Dawicki J, Simpson DA, et al. Diabetes downregulates large-conductance Ca^{2+} -activated potassium beta 1 channel subunit in retinal arteriolar smooth muscle. Circ Res 2007;100:703-711

[28] Ryzhov S, MacCaleb JL, Goldsterin AE, Biaggioni I, Feoktistov I. Role of adenosine receptors in the regulation of angiogenic factors and neovascularization in hypoxia. J Pharmacol Exp Ther 2007;320:565-572

[29] Simó R, Hernández C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. Trends Endocrinol Metab 2014;25:23-33.

[30] Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Takahashi A, et al. Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis from Japan Diabetes Complications Study. J Diabetes Investig 2014;5:176-187.

[31] Cruz AF, Calle-Pascual AL; Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Association (GSEDNu). Diabetes Nutrition and Complications Trial: trends in nutritional pattern between 1993 and 2000 and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes. Diabetes Care 2004;27:984-987

Table 1. Clinical and sociodemographic characteristics of the study groups.

Characteristics	Control (n=148)	No DR (n=148)	DR (n=146)	No DR vs control*	DR vs control*	DR vs no DR*
Age (years), mean (SD)	55.8 (9.8)	57.9 (10.3)	60.5 (8.8)	0.20	<0.001	0.12
Men, n (%)	75 (51%)	78 (52.7%)	73 (50%)	1	1	1
Non caucasian, n (%)	0 (0%)	5 (3.4%)	6 (4.1%)	0.21	0.11	1
HbA1c (%), mean (SD)	5.7 (0.4)	7.3 (1.2)	8.3 (1.4)	<0.001	<0.001	<0.001
Diabetes duration (years), mean (SD)		7.1 (5.5)	14.1 (9.9)			<0.001
Waist circumference (cms), mean (SD)	97.3 (13.5)	104.2 (11.9)	107.8 (11.9)	<0.001	<0.001	0.02
Systolic blood pressure (mmHg), mean (SD)	126 (16.5)	134.3 (15.5)	145 (19.9)	<0.001	<0.001	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg), mean (SD)	79.5 (10)	76.5 (10.5)	77.1 (11.1)	0.03	0.23	1
Total cholesterol (mg/dL), mean (SD)	211 (33)	185.7 (36.6)	184.8 (36.1)	<0.001	<0.001	1
HDL-cholesterol (mg/dL), mean (SD)	62 (15.9)	48.5 (10.7)	52.1 (15)	<0.001	<0.001	0.14
LDL-cholesterol (mg/dL), mean (SD)	134.7 (101.3)	111 (30.7)	106.9 (30.1)	<0.001	<0.001	0.67
Hypertension (n%)	86 (58.5%)	77 (52.4%)	47 (32.2%)	0.35	<0.001	<0.001
Dyslipidemia (n%)	114 (77%)	81 (54.7%)	75 (51.4%)	<0.001	<0.001	0.65
Triglycerides (mg/dL)	113.8 (67.3)	138.6 (81.8)	140.5 (120)	<0.001	<0.01	1
Diabetes treatment (n%)						
Oral agents		95 (64.2%)	64 (43.8%)			
Insulin + oral agents	-	13 (8.8%)	61 (41.8%)	-	-	<0.001
Insulin		(2.7%)	18 (12.3%)			
Diet only		36 (24.3%)	3 (2.1%)			
Educational level, n (%)						
Not even primary	50 (33.8%)	13 (8.8%)	25 (17.1%)			
Complete primary	42 (28.4%)	75 (50.7%)	87 (59.6%)	<0.001	<0.001	<0.01
Secondary high cycle	41 (27.7%)	41 (27.7%)	31 (21.2%)			
Graduate or higher	15 (10.1%)	19 (12.8%)	3 (2.1%)			

* p value for the given comparison; DR: diabetic retinopathy

Table 2. Dietary quality index for the study groups.

Dietary quality index	Controls (n=148)	No DR (n=148)	DR (n=146)	No DR vs control [*]	DR vs control [*]	DR vs no DR [*]
aMED	3.2 (1.8)	4.1(1.7)	3.8 (1.5)	<0.001	<0.01	0.99
aHEI)	35.8 (7.4)	39.1 (7.9)	37.9 (7)	<0.001	0.04	0.46

^{*}p value for the given comparison; values are mean (SD) DR: diabetic retinopathy; aMED: alternate Mediterranean Diet score; aHEI: alternate Healthy Eating score.

Table 3. Multivariate linear regression for the oleic acid and monounsaturated fatty acids in diabetic patients with and without retinopathy.

	Oleic acid		Monounsaturated fatty acids	
	Estimate (SE)	p-value	Estimate (SE)	p-value
Intercept	54.83 (4.71)		57.01 (4.95)	
Group (DR vs no DR)	0.87 (2.48)	0.73	1.01 (2.62)	0.70
Diabetes duration (years)	0.36 (0.19)	0.06	0.39 (0.20)	0.05
Age (years)	-0.24 (0.08)	0.003	-0.25 (0.08)	<0.01
Sex (female vs male)	-3.28 (1.50)	0.03	-3.53 (1.58)	0.03
DR*diabetes duration interaction	-0.45 (0.22)	0.04	-0.48 (0.23)	0.04

Estimated parameters and standard error (SE) from the linear regression models and corresponding p-values are shown. DR: diabetic retinopathy.

Table 4. Multivariate analysis for caffeine intake in diabetic patients with and without retinopathy.

	Estimate (SE)	p-value
	Caffeine	
Intercept	425.76 (77.51)	
Group (DR vs non-DR)	-70.61 (28.37)	0.01
Age (years)	-4.05 (1.29)	<0.01
Treatment		
Insulin + oral agents	60.34 (31.86)	0.05
Insulin	119.54 (49.13)	0.01
Diet	31.57 (38.66)	0.41

Estimated parameters and standard error (SE) from the linear regression models and corresponding p-values are shown. DR: diabetic retinopathy.

Table 5. Association analysis of the intake of oleic acid, monounsaturated fatty acids and caffeine with diabetic retinopathy grade.

	All patients	No DR	DR: grade 1	DR: grades 2-4	p-values		
	n=292 (100%)	n=148 (50.68%)	n=63 (21.58%)	n=81 (27.74%)	Grade 1 versus no DR	Grade 2-4 versus no DR	Trend p-values
Oleic acid	40.66 (13.48)	41.17 (12.20)	39.48 (16.15)	36.46 (10.75)	0.17	0.007	0.008
Monounsaturated fatty acids	43.14 (14.17)	43.64 (12.82)	41.96 (16.99)	38.72 (11.32)	0.19	0.008	0.009
Caffeine	199.87 (226.55)	207.49 (228.38)	181.96 (222.98)	122.38 (176.66)	0.14	0.0005	0.004

Differences of grade 1 and grades 2-4 with respect to patients without DR were assessed with a Mann-Whitney test. The P-values for a trend test to evaluate the decrease of all micronutrients with RD grade, computed with a linear model, are also shown.

Table 1. Daily food intake of the study groups.

Food (g)	Controls (n=148)	No DR (n=148)	DR (n=146)	No DR vs control*	DR vs control*	DR vs no DR*
Dairy products	321 (207.2)	372.6 (284.2)	392 (266.1)	1	0.17	1
Eggs	23.8 (18.1)	19.3 (10.6)	20.3 (13.2)	0.06	0.23	1
White meat	35.8 (18.8)	43.8 (48.2)	48.5 (31)	0.09	<0.001	0.13
Red meat	64.1 (43.4)	56.6 (41.4)	57.7 (38.6)	0.11	0.72	1
Processed meat	34.8 (28.2)	37.1 (27.1)	32.7 (28.4)	0.67	0.82	0.11
Meat	134.8 (63.9)	137.5 (64.8)	138.9 (63.1)	1	0.46	1
Lean fish	32 (23.3)	37.9 (26.5)	40.9 (30.7)	0.24	0.01	1
Fatty fish	25.9 (20.5)	39.2 (42.9)	42.4 (73.6)	<0.001	<0.01	1
Seafood	13.2 (9.6)	12.5 (10.7)	13.6 (13.7)	0.55	1	1
Fish	71.1 (33.3)	89.6 (55.5)	97 (95)	<0.01	<0.001	1
Vegetables	235.3 (117.5)	373.7 (192.5)	339.4 (150.9)	<0.001	<0.001	0.32
Fruit	223.8 (158.3)	293.9 (123.5)	298.4 (176.1)	<0.001	<0.001	1
Nuts	8.4 (9.7)	11.4 (17.3)	9.7 (15.2)	1	0.05	0.46
Legumes	24.6 (21.6)	33.2 (39.6)	32.2 (39.5)	0.32	0.58	1
Cereals and pasta	69.7 (43.2)	59.6 (41.5)	55.9 (53.9)	0.03	<0.001	0.19
Potatoes	59.4 (41.9)	66.2 (43.8)	60.5 (44.5)	1	1	0.62
Bread	130.5 (91.3)	118.6 (68.2)	97.7 (67.9)	1	0.02	0.01
Sweets and sugar	41.3 (41.7)	38.3 (47.1)	35.4 (60.3)	0.82	0.07	0.66
Vegetable fats	28.1 (21.4)	23.8 (11.9)	22.4 (14.6)	1	0.57	0.43
Animal fats	0.2 (0.6)	0.8 (3.9)	0.5 (2)	1	1	1

Alcohol drinks	145.5 (193.7)	115.9 (178.5)	95.6 (194.8)	0.05	<0.001	0.07
Non-alcoholic beverages	1229.6 (509.3)	1452.6 (669.1)	1338.2 (523.3)	0.04	0.47	0.74
Coffee and tea	655.1 (531)	356.2 (328.8)	297.8 (292.2)	<0.001	<0.001	0.2
Prepared meals	93.8 (141.4)	107.6 (107.1)	107.5 (131.6)	<0.001	0.11	0.52
Salt	0 (0)	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)	0.03	0.09	1

* p value for the given comparison; values are mean (SD); DR: diabetic retinopathy.

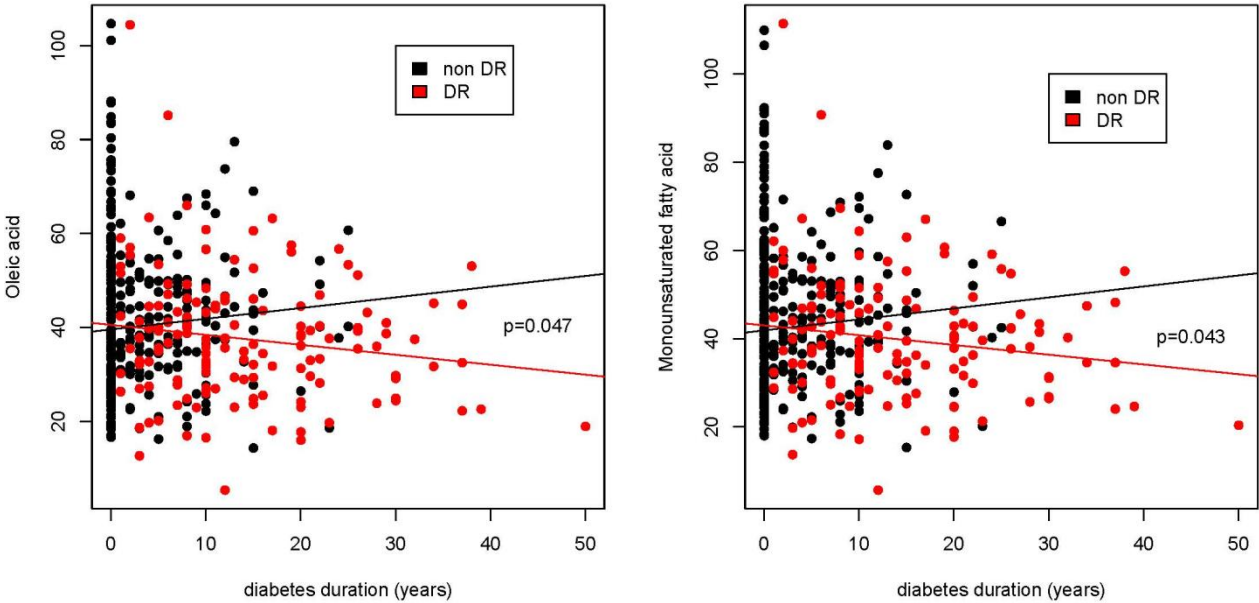
Table 2. Daily nutrient intake of the study groups.

Daily nutrient intake	Controls (n=148)	No DR (n=148)	DR (n=146)	No DR vs control*	DR vs control*	DR vs no DR*
Energy intake (kcal)	2191.7 (617.7)	2198.3 (580.7)	2088.1 (580.9)	1	0.36	0.3
Protein (g)	100.9 (25.5)	108.3 (30.1)	107.1 (37.4)	0.1	0.32	1
Carbohydrate (g)	222.7 (72)	232 (76)	222.1 (79.6)	1	1	0.6
Complex carbohydrate (g)	100.2 (37.9)	97.8 (34.5)	89 (30.2)	1	0.02	0.13
Sugar (g)	80.6 (35.6)	92 (40)	95.1 (53.1)	0.03	0.02	1
Total fat (g)	95.9 (35.1)	92 (27)	85.7 (28.8)	1	0.08	0.1
Saturated fatty acids (g)	26.8 (10.3)	25.2 (9)	23.1 (10)	0.54	<0.01	0.05
Mono-unsaturated fatty acids (g)	46.6 (20.1)	43.6 (12.8)	39.9 (14.2)	1	0.07	0.02
Poly-unsaturated fatty acids (g)	15.4 (5.5)	16.1 (7)	16 (7.7)	1	1	1
Omega 3 (g)	1.5 (0.5)	1.8 (0.7)	1.8 (1.1)	0.02	0.04	1
Omega 6 (g)	13.7 (5.1)	14.2 (6.6)	14 (7.2)	1	0.93	1
Trans fat (g)	1.2 (0.8)	1.1 (0.9)	1.1 (1)	0.09	0.001	0.37
Cholesterol (mg)	319.7 (124.3)	335.3 (229.2)	350 (181.1)	1	0.45	1
Palmitic acid (g)	16 (5.9)	15.1 (4.7)	13.9 (5.2)	1	<0.01	0.06
Stearic acid (g)	6.6 (3)	5.9 (2.2)	5.5 (2.8)	0.15	<0.001	0.08
Oleic acid (g)	44 (19.4)	41.2 (12.2)	37.5 (13.5)	1	0.06	0.02
Linoleic acid (g)	13.6 (5.1)	14.1 (6.6)	13.9 (7.2)	1	0.86	1
Linolenic acid (g)	1.1 (0.4)	1.2 (0.4)	1.1 (0.4)	0.51	1	0.64
Arachidonic acid (g)	0.2 (0.1)	0.2 (0.1)	0.2 (0.1)	1	1	0.7
Eicosapentainoic acid (g)	0.1 (0.1)	0.2 (0.1)	0.2 (0.3)	<0.01	<0.001	1
Docosahexainoic acid (g)	0.3 (0.1)	0.4 (0.3)	0.4 (0.5)	0.01	<0.001	1
Fiber (g)	24.4 (7.9)	28.3 (8)	26.3 (7.4)	<0.001	0.07	0.19
Soluble fiber (g)	3.6 (1.2)	4.6 (1.4)	4.3 (1.3)	<0.001	<0.001	0.71
Insoluble fiber (g)	14.6 (5.8)	16.3 (5.7)	14.8 (5.3)	0.01	1	0.11

Alcohol (g)	11.8 (15.7)	9.1 (13.6)	7.3 (14)	0.05	<0.001	0.08
Caffeine	242.5 (235.2)	207.5 (228.4)	150.8 (199.6)	0.01	<0.001	<0.01
Vitamin A (µg)	1129 (550.7)	1568.6 (922.3)	1523.8 (777)	<0.001	<0.001	1
Retinol (µg)	339.9 (326.2)	410.8 (669.1)	428 (534.6)	<0.001	<0.001	0.82
α carotene (µg)	564.1 (564.8)	865 (804.7)	747.8 (623.5)	<0.01	1	0.29
β carotene (µg)	4724.7 (2703.9)	6935.2 (3623.8)	6562.8 (3548.8)	<0.001	<0.001	0.82
β Cryptoxanthin (µg)	291.1 (202.1)	439.7 (260.5)	413.7 (217.8)	<0.001	<0.001	1
Lutein + Zeoxanthin (µg)	3708.8 (2276.8)	5369.6 (2975.9)	5892.4 (5461)	<0.001	<0.001	1
Lycopene (µg)	4607.6 (5673.2)	4489.5 (2176.9)	4258.4 (2580.8)	0.04	0.58	0.51
Folate (µg)	286.5 (78.4)	347.8 (99.4)	340.5 (96.3)	<0.001	<0.001	1
Vitamin B ₁₂ (mg)	8.5 (3)	10.2 (6.2)	10.8 (5.7)	0.06	<0.001	0.51
Vitamin B ₆ (mg)	2 (0.6)	2.2 (0.7)	2.3 (0.9)	<0.001	<0.01	1
Vitamin C (mg)	109.4 (56.8)	167.1 (78.3)	157.5 (60.3)	<0.001	<0.001	1
Vitamin E (mg)	12.5 (4.9)	13.7 (4.8)	13.3 (5.1)	0.12	0.72	0.84
Calcium (mg)	1077.4 (333.7)	1182.2 (456.7)	1145.6 (424.6)	0.28	0.96	1
Iron (mg)	14.4 (4.2)	15.4 (4.3)	15 (5)	0.14	1	0.65
Sodium (mg)	3242.8 (1019.6)	3499.9 (1047)	3325.1 (1337.2)	0.07	1	0.21
Potassium (mg)	3445.9 (849.9)	3991.4 (1016.2)	3923.3 (1080.9)	<0.001	<0.001	1
Magnesium (mg)	411.4 (108.1)	453.8 (123.2)	431.8 (124.6)	<0.01	0.67	0.25
Zinc (mg)	12.2 (3.1)	12.9 (3.6)	12.6 (3.8)	0.34	1	1
Iodine (mg)	96.1 (40)	102.6 (50.9)	101.6 (54.8)	1	1	1

* p value for the given comparison; values are mean (SD); DR: diabetic retinopathy.

Figure 1. Visual representation of the duration of diabetes (horizontal axis) versus the levels of oleic acid (left) and monounsaturated fatty acid (right) intakes. Diabetic patients with or without retinopathy are depicted as black or red points, respectively. Relationship between variables represented as a straight line as estimated by the linear models. P-values to assess the difference in the slopes (i.e. interaction between DR and diabetes duration) are also shown.



Highlights

- Lower intake of oleic acid is associated with diabetic retinopathy in patients with diabetes type 2
- Lower intake of caffeine is associated with diabetic retinopathy in patients with diabetes type 2
- Type 2 diabetic patients have higher quality diet index than non-diabetic subjects

Publicación 3

Título: Adherence to the Mediterranean diet and quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients.

Autores: Nuria Alcubierre, Montserrat Martinez-Alonso, Esther Rubinat, Alicia Traveset, Joan Valls, Marta Hernández, María Dolores Martínez-González, Minerva Granado-Casas, Carmen Jurjo, Jesús Vioque, Eva María Navarrete-Muñoz, Dídac Mauricio.

Año: 2015

Revista: manuscrito en preparación.

Resumen:

Objetivo: El principal objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la adherencia al patrón de dieta Mediterránea tradicional (*MedDiet*) y la calidad de vida relacionada con la salud y la satisfacción con el tratamiento en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Material y método: Se diseñó un subestudio transversal sobre una muestra de un estudio prospectivo anterior. Se incluyeron 294 pacientes con diabetes tipo 2 (146 con retinopatía diabética y 148 sin ella). La calidad de vida relacionada con la salud y la satisfacción con el tratamiento se evaluaron mediante el cuestionario *Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life* y el *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version*, respectivamente. La adherencia a la dieta Mediterránea fue evaluada con el *relative Mediterranean Diet score* (rMED). Se construyeron dos modelos de regresión lineal multivariante añadiendo las variables de dieta y valorando su contribución relativa mediante el *likelihood ratio test*

(LRT), tanto en forma lineal como identificando los puntos de corte de dichas variables que maximizaran el porcentaje de variabilidad explicada.

Resultados: La satisfacción con el tratamiento fue superior en aquellos pacientes con DM2 que presentaron una alta adherencia a la *MedDiet* ($rMED > 10$, $p < 0.05$ en comparación con $rMED > 7$). Un consumo elevado de ácidos grasos mono y poliinsaturados ($> 21.8\%$) y bajo de ácidos grasos saturados ($< 10\%$) se asoció a una mayor valoración autoinformada de la calidad de vida relacionada con la salud.

Conclusión: Una mayor adherencia a la *MedDiet* se asoció a mejores puntuaciones en la satisfacción con el tratamiento de la DM2. Además, un elevado consumo en ácidos grasos insaturados y bajo en saturados se asoció a una mayor calidad de vida relacionada con salud.

Relación de la adherencia a la dieta Mediterránea con la calidad de vida y satisfacción con el tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Resumen

Objetivo

El principal objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la adherencia al patrón de dieta mediterráneo tradicional (*MedDiet*) y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la satisfacción con el tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Métodos

En este subestudio transversal se incluyeron 294 pacientes con DM2 procedentes de un estudio previo sobre retinopatía diabética (146 con retinopatía y 148 sin retinopatía). La CVRS y la satisfacción con el tratamiento fueron evaluadas con los cuestionarios *Audit Diabetes-Dependent Quality of Life* (ADDQoL) y *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version* (DTSQ-s), respectivamente. La adherencia a la *MedDiet* se analizó con el *relative Mediterranean Diet Score* (rMED). Se construyeron dos modelos de regresión lineal multivariante añadiendo las variables de dieta y valorando su contribución relativa mediante el likelihood ratio test (LRT), tanto en forma lineal como estableciendo los puntos de corte que maximizas en el porcentaje de variabilidad explicada.

Resultados

La satisfacción con el tratamiento fue superior en aquellos pacientes con DM2 que presentaban una alta adherencia a la *MedDiet* (rMED>10, $p<0.05$ en comparación con rMED>7). Un consumo elevado considerado conjuntamente de ácidos grasos mono y poliinsaturados (>21.8%) y bajo en ácidos grasos saturados (<10%) se asoció a una mayor valoración autoinformada de la CVRS por los sujetos con DM2.

Conclusión

Una mayor adherencia a la *MedDiet* se asoció a mejores puntuaciones en la satisfacción con el tratamiento en los pacientes con DM2. Una ingesta mayor de ácidos grasos no saturados se asoció a una mayor CVRS.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, ácidos grasos, dieta Mediterránea, calidad de vida, satisfacción con el tratamiento.

Introducción

En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la calidad de vida es un objetivo del tratamiento relevante para el paciente [1]. La evaluación de la calidad de vida y de la satisfacción con el tratamiento, como medidas centradas en el paciente, cada vez son más importantes en la toma de decisiones en salud del paciente con diabetes [2]. Ambas variables de resultado han demostrado estar asociadas a una menor morbilidad, una mayor adherencia al tratamiento y a cambios positivos en aspectos relacionados con el estilo de vida [2, 3].

La terapia médico nutricional constituye un pilar fundamental en el abordaje integral de la diabetes [4]. La implementación de intervenciones que faciliten el cambio de estilo de vida es fundamental para alcanzar los objetivos terapéuticos y retrasar las complicaciones avanzadas [5]. No obstante, es frecuente observar que la mayoría de los pacientes si bien conocen y entienden las pautas de tratamiento tienen dificultades para seguirlas en el tiempo [6]. La dieta Mediterránea tradicional (*MedDiet*) es un referente de alimentación saludable y un patrón adecuado para el manejo de la diabetes y de sus factores de riesgo vascular [7].

A pesar de que cada vez hay una mayor evidencia científica sobre el papel de la *MedDiet* como indicador de salud física, mental y de envejecimiento saludable en varios grupos de población (adolescentes, universitarios, población general, tercera edad, hipertensión, etc), son muy pocos los datos disponibles sobre la relación entre la calidad de vida y el patrón de ingesta en la DM2 [8-13]. Kahleova y cols. evaluaron el impacto de dos intervenciones dietéticas hipocalóricas (dieta vegetariana vs. dieta diabética convencional), a las que se añadió un programa de ejercicio aeróbico, sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la conducta alimentaria y el estado de ánimo de pacientes con DM2 obesos [14]. Los resultados mostraron el efecto positivo que tuvo la dieta vegetariana hipocalórica sobre la calidad de vida y el estado de ánimo de los pacientes con DM2 obesos [14].

La hipótesis del estudio planteó que una mayor adherencia a la *MedDiet* en pacientes con DM2 se asocia a una mayor calidad de vida y satisfacción con el tratamiento de la diabetes. Por ello, el objetivo de este estudio fue explorar la asociación de la adherencia a la *MedDiet* con la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento en pacientes con DM2. Como objetivo secundario, nos propusimos analizar la relación entre cada componente nutricional del *relative Mediterranean Diet Score* (rMED) y las variables de CVRS y de satisfacción con el tratamiento.

Métodos

Diseño y sujetos de estudio

El estudio se realizó a partir de los datos obtenidos en un estudio transversal diseñado con el objetivo de evaluar las diferencias en términos de CVRS, de satisfacción con el tratamiento y también de hábitos de ingesta de alimentos y nutrientes existente entre los pacientes con DM2 con retinopatía y aquellos sin esta complicación. Los resultados de estos estudios han sido publicados previamente [15-16]. En estas publicaciones se da una descripción detallada del diseño de los estudios y de las características de los pacientes. En el estudio sobre CVRS y satisfacción con el tratamiento se demostró que la presencia y gravedad de la retinopatía se relacionaba con la CVRS [15]. En el estudio sobre los factores nutricionales asociados a la retinopatía, los pacientes con esta complicación mostraron una ingesta inferior de ácido oleico y cafeína que los pacientes sin retinopatía [16]. Ninguno de los pacientes incluidos presentaba complicaciones cardiovasculares previas, ni tampoco otras complicaciones avanzadas de la diabetes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local, y todos los participantes fueron informados, y firmaron el consentimiento informado.

Calidad de vida relacionada con la salud

Para la evaluación de la CVRS se utilizó la versión española del cuestionario de calidad de vida específico para pacientes diabéticos (*Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life: ADDQOL-19*), específicamente diseñado para medir el impacto de la diabetes y de su tratamiento en la calidad de vida [18]. Los dos primeros ítems tienen carácter general y puntúan por separado: el primero mide la calidad de vida actual y puntúa desde -3 (extremadamente mala) a +3 (excelente), el segundo evalúa el impacto global de la diabetes en la calidad de vida, puntuando desde -3 (máximo impacto negativo de la diabetes) a +1 (máximo impacto positivo de la diabetes). Los ítems individuales formulan preguntas sobre 19 ámbitos específicos de la vida (como vida laboral o afectiva). Este cuestionario permite calcular una puntuación final ponderada de los efectos de la diabetes y su tratamiento en la calidad de vida del paciente que oscila entre -9 (máximo impacto negativo de la diabetes) a +3 (máximo impacto positivo de la diabetes) [19].

Satisfacción con el tratamiento

Para la medición de la satisfacción se utilizó el cuestionario específico DTSQ-s (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status version*), diseñado con el objetivo de evaluar el grado de satisfacción con el tratamiento en el paciente adulto (edad + 16 años) con diabetes tipo 1 y tipo 2 [20]. El cuestionario ha sido validado para población española [21]. El cuestionario DTSQ-s consta de 8 ítems que permiten 7 posibles respuestas que oscilan entre 0 (muy insatisfecho) y 6 (extremadamente satisfecho) puntos cada uno. Sumando 6 de los 8 ítems se obtiene una puntuación global de la satisfacción que oscila entre 0 puntos (menor satisfacción posible expresada por medio del cuestionario), y 36 puntos (mayor satisfacción posible expresada por medio del cuestionario). Los dos

ítems restantes, que hacen referencia a la frecuencia percibida por el paciente de episodios de hiperglucemias e hipoglucemias, y que pueden puntuar entre 0 (nunca) y 6 (la mayoría del tiempo), se analizan en forma individual y descriptiva. Una puntuación más alta es indicativa de unos niveles superiores en la satisfacción con el tratamiento actual [20]. Todos los cuestionarios fueron administrados por personal entrenado.

Ingesta dietética

La ingesta diaria de alimentos y nutrientes se evaluó a través de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de alimentos de 101 ítems validado para población española (disponible en: <http://bibliodieta.umh.es/cfa-101-inma>). [22]. Su uso permitió recoger la ingesta diaria de nutrientes y la obtención del índice de calidad alimentaria rMED [23]. El índice de calidad alimentaria rMED permitió evaluar el nivel de adherencia a la *MedDiet* mediante una escala lineal de 18 puntos. Todos los componentes, excepto el alcohol fueron evaluados en gramos por cada 1000 kilocalorías (kcal), con el objetivo de expresar la ingesta en términos de densidad calórica. Estos componentes se ponderaron con valores de 0 a 2, tomando como referencia los terciles poblacionales previamente publicados [24]. Se consideraron los siguientes grupos de pacientes: baja adherencia (0-6), media (7-10) y alta (11-18) [23].

Análisis estadístico

Se ajustaron dos modelos de regresión lineal multivariante (uno para el ADDQoL y otro para el DTSQ) con el objetivo de evaluar la contribución adicional de las variables dietéticas a los modelos ya previamente publicados [15]. Las variables evaluadas incluyeron la puntuación del rMED, así como de cada uno de sus componentes nutricionales y de los diferentes tipos de ácidos grasos en el ADDQoL y DTSQ. En el modelo ajustado por retinopatía se consideró el tratamiento con insulina, la duración de la diabetes y todas las demás variables que contribuyeron significativamente y que fueron identificadas anteriormente [15]. La linealidad de la relación para las variables explicativas cuantitativas se evaluó recodificándolas según terciles o mediante la identificación de puntos de corte para la composición de ácidos grasos. También se evaluaron las interacciones entre las variables explicativas del modelo. Sólo se incluyeron las variables que contribuyeron a explicar de manera significativa la CVRS y la satisfacción con el tratamiento. Se aplicó un nivel de significación de 0.05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa R.

Resultados

La tabla 1 recoge las características sociodemográficas, clínicas y de ingesta dietética de la población de estudio. Los pacientes con retinopatía tuvieron una mayor duración de la diabetes, peor control

glucémico, mayor perímetro de cintura, mayor complejidad del tratamiento, mayor frecuencia de hipertensión, menor tasa de escolarización, y menor ingesta de ácidos grasos monoinsaturados y de ácido oleico.

En la tabla 2, se muestran los resultados de un modelo de regresión multivariante para explicar la CVRS, que se obtuvo después de la inclusión de la pauta nutricional y de ajustar por las mismas características de los pacientes que fueron identificadas en el estudio inicial [15]. Los únicos nutrientes que contribuyeron a explicar los valores más bajos en la puntuación global de calidad de vida fueron un alto porcentaje, por encima de 10% (como punto de corte), de ácidos grasos saturados sobre el total de kilocalorías ($p < 0.05$). Además, un porcentaje alto, por encima de 21,8% (como punto de corte) para la proporción combinada de ácidos grasos mono y poliinsaturados sobre la ingesta total de kilocalorías se asoció con valores más altos en la calidad de vida ($p < 0.05$). No se encontró ninguna contribución significativa de la puntuación total del rMED o de sus componentes en la calidad de vida. Sólo el consumo de leguminosas, mostró una relación inversa con la calidad de vida ($p < 0.05$).

La tabla 3 muestra los resultados de un modelo de regresión multivariante para explicar la satisfacción general con el tratamiento después de incluir los datos nutricionales y ajustando por las mismas características de los pacientes que fueron identificadas en el estudio anterior [15]. La única variable nutricional que contribuyó a explicar los valores más altos en la satisfacción global con el tratamiento fue una alta adherencia a la *MedDiet* (>10) en comparación con una adherencia baja-media (<7) ($p < 0.05$). Los datos no demostraron ninguna contribución significativa de cualquiera de los componentes nutricionales de rMED o de la ingesta de ácidos grasos que explicara la variabilidad en la satisfacción con el tratamiento.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que una elevada adherencia a la *MedDiet* se asoció globalmente a niveles más altos en la satisfacción con el tratamiento en los pacientes con DM2. Además, los resultados muestran que la calidad y la cantidad de la ingesta de grasa que más se aproxima a la *MedDiet* (ingesta reducida de ácidos grasos saturados y una elevada proporción de mono y poliinsaturados) se asoció a mejores puntuaciones en la CVRS.

A pesar de que recientes estudios observacionales demuestran la asociación que tienen algunos componentes de la *MedDiet* (antioxidantes, contenido de ácidos grasos e ingesta de fibra) con el estado de salud de la población general, hemos podido identificar un vacío de conocimiento importante en el área que nos ocupa [10, 11]. Únicamente un subanálisis reciente del ensayo PREDIMED demostró el papel atribuible al patrón dietético mediterráneo (enriquecido con nueces) en la prevención de la depresión unipolar en los pacientes con DM2. Se observó una reducción de un

40% en el riesgo de desarrollar depresión en esta cohorte de pacientes respecto a la población de control. En la población diabética los resultados no alcanzaron significación cuando esta aproximación se hizo con la *MedDiet* enriquecida con aceite de oliva [25]. Aunque los resultados actuales sugieren el impacto potencial del consumo de ácidos grasos mono y poliinsaturados en la calidad de vida del paciente diabético, la evidencia epidemiológica con respecto a esta asociación es inexistente. No podemos considerar que los resultados de estado de salud mental sean comparables con los de calidad de vida, aunque sí que podemos interpretar que entre ellos existe interacción. Asimismo, a pesar que la *MedDiet* como parte integrante de la terapia médico-nutricional del paciente con DM2 contribuye al control de los parámetros metabólicos, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, hemos planteado el primer estudio que muestra la relación de la adherencia a la *MedDiet* con una variable de resultado tan importante en el campo de la diabetes como la satisfacción con el tratamiento.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, su diseño transversal no nos permitió establecer relaciones de causalidad, sino simplemente de asociación. En segundo lugar, hay que destacar la representatividad parcial de la muestra respecto al global de la población con diabetes, dada la exclusión de otras complicaciones tardías avanzadas en la selección de los pacientes de estudio. Por último, destacar que el objetivo principal cuando se diseñó el estudio no fue analizar la asociación entre los hábitos alimentarios y los resultados informados por el paciente. No obstante, el uso de cuestionarios específicos diseñados para medir las principales variables de resultado y de herramientas validadas para la evaluación de la ingesta dota de fortaleza estos resultados.

Los resultados de este estudio muestran que en los pacientes con DM2 una elevada adherencia a la *MedDiet* se asoció a una mayor satisfacción con el tratamiento de la diabetes. Además, una ingesta reducida de grasas saturadas y una elevada proporción de insaturadas se asoció a una mejor CVRS. Existe una necesidad clara de iniciar nuevas investigaciones que analicen las relaciones de causalidad existente entre la adherencia a patrones saludables de alimentación, por una parte, y la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento en el paciente diabético por otra. Es importante definir si existe una relación de causalidad u otros factores asociados de manera bidireccional entre el patrón de ingesta de alimentos y de nutrientes con los resultados informados por el paciente en a DM2.

References

1. Lloyd, H., Jenkinson, C., Hadi, M., Gibbons, E., & Fitzpatrick, R. (2014). Patient reports of the outcomes of treatment: a structured review of approaches. *Health Qual Life Outcomes*, 12(1), 5.doi:10.1186/1477-7525-12-5.
2. Rubin, RR., & Peirot, M. (1999). Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 15, 205-218.
3. Biderman, A., Noff, E., Harris, SB., Friedman, N., & Levy, A. (2009). Treatment satisfaction of diabetic patients: what are the contributing factors? *Fam Pract*, 26(2), 102-108.
4. Saulle, R., Semuonov, L., & La Torre, G. (2013). Cost and cost-effectiveness of the Mediterranean diet: results of a systematic review. *Nutrient*, 5(11), 4566-4586.
5. Marshall, SM., & Flyubjerg, A. (2006). Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ*, 333, 475-480.
6. Smalls, BL., Walter, RJ., Hernandez-Tejada, MA., Campwell, JA., Davis, KS., & Egede, LE. (2012). Associations between coping diabetes knowledge, medication adherence and self-care behaviors in adults with type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*, 34, 385-389.
7. Esposito, K., Mairorino, I., Di Palo, C., & Giugliano, D. (2009). Adherence to a Mediterranean diet and glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 26(9), 900-907.
8. Grao-Cruces, A., Nuviala, A., Fernández-Martínez, A., Porcel-Gálvez, AM., Moral-García, JE., & Martínez-López, EJ. (2013). Adherence to the Mediterranean diet in rural and urban adolescents of southern Spain, life satisfaction, anthropometry, and physical and sedentary activities. *Nutr Hosp*, 28(5), 1-12.
9. Ruano, C., Henriquez, P., Martínez-González, MA., Bes-Reatrollo, M., Ruíz-Canela, M., & Sánchez-Villegas A. (2013). Empirically derived dietary patterns and health-related quality of life in the SUN Project. *PLoS One*, 8(5).doi:10.1371/journal.pone.0061490.
10. Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., Bonanni, A., Costanzo, S., De Lucia, F., Pounis, F., et al. (2013). Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open*, 3(8).doi:10.1136/bmjopen-2013-003003.
11. Muñoz, MA., Fito, M., Marrugan, J., Covas, ML., Schoröder, H., & REGICOR and HERMES investigators. (2009). Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br J Nutr*, 101(12), 1821-1827.
12. Boccardi, V., Esposito, A., Rizzo, MR., Marfella, R., Barbieri, M., & Paolisso, G. (2013). Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly. *PLoS One*, 8(4).doi:10.1371/journal.pone.0062781.
13. Plaisted, CS., Lin, PH., Ard, JD., McClure, ML., & Sveltkey, LP. (1999). The effects of dietary patterns on quality of life: a substudy of the dietary approaches to stop hypertension trial. *J Am diet Assoc*, 99(8), S84-S89.
14. Kahleova, H., Hrachovinova, T., Hill, M., & Pelidanova, T. (2013). Vegetarian diet in type 2 diabetes- improvement in quality of life, mood and eating behaviour. *Diabet Med*, 30(1), 127-129.
15. Alcubierre, N., Rubinat, E., Traveset, A., Martinez-Alonso, M., Hernandez, M., Jurjo, C., et al. (2014). A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications. *Health Qual Life Outcome*, 12, 131.doi:10.1186/S12955-014-013-2.

16. Alcubierre, N., Rubinat, E., Falguera, M., Valls, J., Traveset, A., Vilanova, B., et al. (2015). Association of low oleic acid and caffeine intake with diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients from a Mediterranean area.
17. Wilkinson, CP., Ferris, FL 3rd., Klein, RR., Lee, PP., Agarck, CD., Davis, M., et al. (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110(9), 1677-1682.
18. Depablos-Velasco, P., Salguero-Chaves, E., Maya-Poyo, J., Derives-Otero, B., García-Sánchez, R., & Viguera-Esther, P. (2014). Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results in Spain of the PANORAMA study. *Endocrinol Nutr*, 61(1), 18-26.
19. Bradley, C., Todd, C., Gorton, T., Symonds, E., Martin, A., & Plowright, R. (1998). The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Quality Life Research*, 8(1-2), 79-91.
20. Bradley, C. (2009). Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In Bradley C (Ed.), *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice* (pp. 131-132). New York: Harwood Academic Publishers.
21. Gomis, R., Herrera-Pombo, J., Calderón, A., Rubio-Terrés, C., & Sarasa, P. (2006). Validación del cuestionario "Diabetes treatment satisfaction questionnaire" (DTSQ) en la población española. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*, 3(1), 7-18.
22. Vioque, J., Navarrete-Muñoz, EM., Gimenez-Monzó, D., García de la Hera, M., Granado, F., Young, IS., et al. (2013). Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area. *Nutr J*, 1, 26.doi:10.1186/1475-2691-12-26.
23. Buckland, G., González, CA., Agudo, A., Vilardell, M., Berenguer, A., Amiano, P., et al. (2009). Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 170, 1518-1529.
24. Sánchez-Villegas, A., Martínez-González, MA., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Covas, MI., et al. (2013). Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Medicine*, 11, 208.doi: 10.1186/1741-7015-11-208.

Tabla 1. Características clínicas, demográficas y de ingesta dietética de los grupos de estudio

<i>Características</i>	<i>No RD (n=148)</i>	<i>RD (n=146)</i>	Corregido por Bonferroni p-valor
Edad (años), media (DE)	57.9 (10.3)	60.5 (8.8)	0.12
Sexo •Hombres (%)	78 (52.7%)	73 (50%)	1
Étnia •No caucasica (%)	5 (3.4%)	6 (4.1%)	1
HbA1c (%), media (DE)	7.3 (1.2)	8.3 (1.4)	< 0.001
Duración de la diabetes (año), media (DS)	7.1 (5.5)	14.1 (9.9)	< 0.001
Cintura(cm), media (DE)	104.2 (11.9)	107.8 (11.9)	0.02
PAS (mmHg), media (DE)	134.3 (15.5)	145 (19.9)	< 0.001
PAD (mmHg), media (DE)	76.5 (10.5)	77.1 (11.1)	1
Colesterol total (mg/dL), media (DE)	185.7 (36.6)	184.8 (36.1)	1
Colesterol HDL (mg/dL), media (DE)	48.5 (10.7)	52.1 (15)	0.14
Colesterol LDL (mg/dL), media (DE)	111 (30.7)	106.9 (30.1)	0.67
Trigliceridos (mg/dL), media (DE)	138.6 (81.8)	140.5 (120)	1
Tratamiento de la diabetes (%) •Antidiabéticos orales •Insulina ± antidiabéticos orales •Dieta sola	95 (64.2%) 17 (11.5%) 36 (24.3%)	64 (43.8%) 79 (54.1%) 3 (2.1%)	< 0.001
Educación (%) •No finalizada primaria •Primaria •Secundaria •Graduado o superior	13 (8.8%) 75 (50.7%) 41 (27.7%) 19 (12.8%)	25 (17.1%) 87 (59.6%) 31 (21.2%) 3 (2.1%)	0.002
Actividad física (%) •Más de 25 minutos/día •Menos de 25 minutos/día	98 (66.2%) 50 (33.8%)	81 (55.9%) 64 (44.1%)	0.27
Ingesta de grasas totales (g)	92 (27)	85.7 (28.8)	0.1
Ingesta de ácidos grasos saturados (g)	25.2 (9)	23.1 (10)	0.05
Ingesta de ácidos grasos monoinsaturados(g)	43.6 (12.8)	39.9 (14.2)	0.02
Ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (g)	16.1 (7)	16 (7.7)	1
Ingesta de ácido oleico (g)	41.2 (12.2)	37.5 (13.5)	0.02
rMED	8.3 (2.9)	7.7 (2.8)	0.22

DE: desviación estándar; RD: retinopatía diabética; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; rMED: relative Mediterranean Diet score.

Tabla 2. Regresión lineal multivariante para el *Audit of Diabetes Dependent Quality of Life*

Variables	Coefficiente	Error estándar	p-valor
Constante	0.908	0.517	0.08
Insulina	1.775	0.802	0.02
Retinopatía	-0.002	0.354	0.99
Duración de la diabetes	-0.031	0.040	0.46
Duración de la diabetes ² (años ²)	0.0010	0.001	0.57
Edad > 65	0.201	0.113	0.07
Étnia (no caucasica)	-1.042	0.267	<0.001
Cintura (centímetros)	-0.013	0.004	<0.05
Duración de la diabetes* Retinopatía	-0.030	0.0828	0.71
Duración de la diabetes ² * Retinopatía	-0.0003	0.003	0.93
Insulina* Retinopatía	-2.188	0.928	<0.05
Duración de la diabetes* Insulina	-0.751	0.237	<0.05
Duración de la diabetes ² (años ²)*Retinopatía	0.040	0.0147	<0.05
Retinopatía*Duracion de la diabetes* Insulina	0.751	0.250	<0.05
Retinopatía* Duración de la diabetes ² (años ²)* Insulina	-0.040	0.015	<0.05
% Kcal procedente de AGS > 10%	-0.2248	0.104	<0.05
% Kcal procedente AGM y AGP > 21.8%	0.3774	0.166	<0.05
Legumbres (gramos)> 27.1%	-0.311	0.137	<0.05

R² del modelo: 0.351*representa las interacciones entre variables. AGS: ácidos grasos saturados; AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados.

Tabla 3. Regresión lineal multivariante para el *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*

Variables	Coefficiente	Error estándar	p-valor
Intercept	23.949	1.160	< 2e-16
duración de la diabetes	0.138	0.091	0.14
Retinopatía	1.555	1.188	0.19
Insulina	-1.781	0.951	0.06
Actividad física			
•Más de 25 minutos/día	2.274	0.725	<0.05
Fumadores	0.690	0.928	0.45
No fumadores	-1.622	0.801	<0.05
Duración de la diabetes*	-0.219	0.108	<0.05
Retinopatía			
rMED 7-10	0.981	0.812	0.22
rMED 11-18	2.779	1.189	<0.05

R^2 del modelo: 0.1721* representa las interacciones entre variables. rMED: relative Mediterranean Diet score.

Publicación 4

Título: Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus

Autores: Nuria Alcubierre, Joan Valls, Esther Rubinat, Gonzalo Cao, Aureli Esquerda, Alicia Traveset, Minerva Granado-Casas, Carmen Jurjo, Dídac Mauricio.

Revista: Journal of Diabetes Research 2015;2015:374178.

Resumen:

Objetivo: El objetivo del presente estudio fue explorar la asociación existente entre el estado de la vitamina D y la retinopatía diabética en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Material y métodos: Sobre la muestra de un estudio anterior, se seleccionaron dos grupos de pacientes: 144 y 139 con y sin retinopatía, respectivamente. La evaluación de la retinopatía fue realizada por un oftalmólogo con amplia experiencia siguiendo la Clasificación Clínica Internacional para la retinopatía diabética. Se excluyeron los sujetos con complicaciones tardías avanzadas de la diabetes y aquellos que recibieron suplementación con vitamina D y/o calcio con el fin de evitar sesgos de confusión.

Resultados: La deficiencia de vitamina 25-hidroxivitamina D3 (25 (OH) D) se asoció con la presencia de retinopatía diabética en los pacientes con diabetes tipo 2. Además, los pacientes con estadios más avanzados de retinopatía (grados 2-4) presentaron concentraciones inferiores de 25 (OH) D en comparación con aquellos pacientes sin retinopatía.

Conclusión: Este estudio confirma la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la presencia y gravedad de la retinopatía diabética en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Son necesarios estudios prospectivos y experimentales adicionales con el fin de establecer relaciones de causalidad entre la hipovitaminosis D y la presencia y gravedad de la retinopatía.

Research Article

Vitamin D Deficiency Is Associated with the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus

Nuria Alcubierre,¹ Joan Valls,² Esther Rubinat,^{1,3} Gonzalo Cao,⁴ Aureli Esquerda,⁴ Alicia Traveset,⁵ Minerva Granado-Casas,¹ Carmen Jurjo,⁵ and Didac Mauricio^{1,6}

¹Biomedical Research Institute of Lleida, University of Lleida, Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain

²Biostatistics & Epidemiology Unit, Biomedical Research Institute of Lleida, University of Lleida, Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain

³Department of Endocrinology & Nutrition, University Hospital Arnau de Vilanova, Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain

⁴Department of Laboratory Medicine, University Hospital Arnau de Vilanova, Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain

⁵Department of Ophthalmology, University Hospital Arnau de Vilanova, Rovira Roure 80, 25198 Lleida, Spain

⁶Department of Endocrinology & Nutrition, Health Sciences Research Institute and University Hospital Germans Trias i Pujol, Carretera Canyet S/N, 08916 Badalona, Spain

Correspondence should be addressed to Didac Mauricio; didacmauricio@gmail.com

Received 14 December 2014; Revised 3 May 2015; Accepted 4 May 2015

Academic Editor: Patrizio Tatti

Copyright © 2015 Nuria Alcubierre et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

There is very few evidences on the role of vitamin D in the development of diabetic retinopathy. The aim of the current study was to explore whether there is an association of vitamin D status and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Two groups of patients were selected: 139 and 144 patients with and without retinopathy, respectively, as assessed by an experienced ophthalmologist. Subjects with advanced late diabetic complications were excluded to avoid confounding biases. 25-Hydroxy-vitamin D₃ (25(OH)D) concentrations and vitamin D deficiency were associated with the presence of diabetic retinopathy. Additionally, patients with more advanced stages of retinopathy (grades 2–4) had lower concentrations of 25(OH)D and were more frequently vitamin D deficient as compared with patients not carrying this eye complication. In conclusion, our study confirms the association of vitamin D deficiency with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Further experimental and prospective studies on this issue are clearly warranted.

1. Introduction

Vitamin D deficiency is highly prevalent worldwide [1]. Serum 25-hydroxy-vitamin D₃ (25(OH)D) is a better indicator of vitamin D sufficiency than the active hormone, that is, 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ [2]. Therefore, the serum concentration of 25(OH)D is widely accepted as a good indicator of the status of vitamin D in a given subject.

The main biological actions of vitamin D include the maintenance of mineral homeostasis and the regulation of bone remodeling [1]. However, there is a vast array of pleiotropic actions of this vitamin that were already recognized more than two decades ago [2]. This area of investigation led to improved knowledge on the potential role of vitamin D on glucose homeostasis and in the pathogenesis

of type 2 diabetes. Multiple studies have previously shown that vitamin D deficiency is highly prevalent in type 1 and type 2 diabetes [3]. Additionally, there is a growing interest on the potential role of vitamin in the development of diabetic micro- and macroangiopathic complications [4, 5].

Further, the potential role of vitamin D in the development of diabetic retinopathy has been a matter of specific interest in recent years. There is some experimental evidence on the preventive effect of vitamin D in the development of diabetic retinopathy in a rodent model [6]. However, the evidence behind the involvement of vitamin D is really scarce. A recent PubMed search (accessed on April 24, 2015), with the use of terms “vitamin D” and “diabetic retinopathy,” yielded only 31 publications. Thus, other studies have already addressed the question of the potential implication of vitamin

D in the pathogenesis of diabetic retinopathy [7–15]. Among these studies there were only 7 publications that included the study of the potential association between vitamin D and the presence of this microangiopathic complication in patients with type 2 diabetes [7–13]. Because of the cross-sectional design of these studies, only an association between lower serum 25(OH)D concentrations and/or vitamin D deficiency and the presence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes has been described. Additionally, there are also conflicting data on the role of vitamin D in retinopathy in type 1 diabetes [4, 14, 15]. In a cross-sectional study, Shimo et al. showed an association between vitamin D deficiency and the presence of diabetic retinopathy in a small sample of young adults with type 1 diabetes [15]. However, the only prospective study in this field was performed also in type 1 diabetes and did not confirm vitamin D deficiency as a risk factor for diabetic retinopathy or any other microvascular complications [14].

To our knowledge, there are no data on the possible association of vitamin D and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients in any European population, including Spain. Thus, the primary objective of the current study was to assess whether there is an association of vitamin D status and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. Additionally, as a secondary outcome, we aimed to assess the association of vitamin D concentrations and the frequency of its deficiency with the severity of retinopathy.

2. Patients, Material, and Methods

2.1. Participants. This was an observational case-control study. Study subjects were selected from a group of participants in a study on differential characteristics of type 2 diabetic patients with (cases) and without retinopathy (controls) in our center. The study was done at the University Hospital Arnau de Vilanova in Lleida, Spain. This is a tertiary referral center for ophthalmology and endocrinology in the region. A detailed description of the study population has been recently published [16]. From a total number of 299 subjects, we could assess a total of 283 subjects with complete data for the current main study outcomes, as explained below. We took advantage of using the previous study design to assess the association of diabetic retinopathy and vitamin D status in subjects without other advanced diabetic late complications. All study subjects had normal kidney function (calculated glomerular filtration rate > 60 mL/min). By study design, all subjects without retinopathy had normal albumin-to-creatinine ratio (<30 mg/g) and those with retinopathy had no macroalbuminuria (albumin-to-creatinine ratio < 300 mg/g). All study subjects had no known cardiovascular complications (coronary disease, cerebrovascular disease, or peripheral artery disease). Also, none of the patients had a history of diabetic foot disease. We took advantage from the design and performance of a study on quality of life in patients with diabetic retinopathy [16]. In that study, we included a total number of 299 type 2 diabetic subjects. From the original study population, 16 patients could not be included because of the following reasons: 2 patients did not accept biobanking of blood samples at recruitment, serum samples were not available from 8 additional subjects,

and 6 were not included because they were taking oral supplements containing vitamin D and/or calcium. Thus, a final number of 139 patients with retinopathy and 144 without this complication were included. All subjects underwent a complete clinical and laboratory evaluation.

2.2. Methods. Demographic and clinical data relevant to the proper conduct of the present study were recorded and are shown in Table 1. Blood pressure was measured in the sitting position after resting for 10 minutes using a blood pressure monitor (HEM-7001E, Omron, Spain). Hypertension or dyslipidemia were considered present when the patient was being treated with antihypertensive or lipid-lowering drugs, respectively. Weight and height were measured by standardized methods, and the body mass index was then calculated (expressed as kg/m²).

Blood and spot urine samples were obtained from all participants in the fasting state. Standard laboratory procedures were used to determine the basic blood and urine biochemistry variables on a Hitachi Modular DDPP analyzer (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA). Glycated hemoglobin was measured with a HPLC analyzer Variant II Turbo (Bio-RAD, Hercules, USA). Intact parathormone was determined by electrochemiluminescence immunoassay in an Elecsys E170 analyzer (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA), with an intra- and interassay variability of 2.2% and 6%, respectively. Serum concentrations of 25(OH)D were measured by a chemiluminescent microparticle immunoassay in an Architect i2000SR analyzer (Abbott Diagnostics, Lake Forest, USA), with an intra- and interassay variability of 2.3% and 6.2%, respectively. The date of blood testing was used to classify the season of assessment, as follows: winter (January–March), spring (April–June), summer (July–September), and autumn (October–December).

An experienced ophthalmologist explored the retina and classified the retinopathy status according to an internationally accepted classification [17]. To assess physical activity, we used the concept of active leisure time, which defines a sedentary person as one who spends less than 10% of his/her daily energy expenditure performing any physical activity that requires at least 4 METs (equal or greater physical activity expenditure than brisk walking for 30 minutes) [18]; this allowed us to classify each subject as sedentary or active. Dietary intake of vitamin D and calcium was measured by a validated 101-food-item semiquantitative food frequency questionnaire (available at <http://bibliodieta.umh.es/files/2011/07/CFA101.pdf>) [19]. Nutrient values for vitamin D and calcium were obtained from food composition tables of the US Department of Agriculture and supplemented with Spanish sources [19, 20].

The study protocol was approved by the local ethics committee, in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants signed the written informed consent form.

As this is an ancillary study of our previous one, in which only patients with relevant data were included, before the analysis we assumed a difference of at least 3 ng/mL in 25(OH)D concentrations between patients with and without retinopathy with a standard deviation of 8 units. The inclusion of 139 with and 144 patients without retinopathy allowed

TABLE 1: Clinical and biochemical characteristics of patients with type 2 diabetes with and without retinopathy.

	No retinopathy (n = 144)	Retinopathy (n = 139)	p value
Sex (male/female)	74/70	71/68	1
Non-Caucasian	5 (3.5%)	6 (4.3%)	0.95
Age (yr)	58.1 (10.3)	60.3 (8.9)	0.09
Disease duration (yr)	7.2 (5.5)	13.9 (9.3)	<0.01
Insulin treatment (with or without oral agents)	17	74	<0.01
Smoking (current/past/never)	30/49/64	28/41/70	0.61
Hypolipidemic treatment	65 (45.1%)	66 (47.5%)	0.78
Antihypertensive treatment	68 (47.2%)	94 (67.6%)	<0.01
Body mass index (kg/m ²)	31.2 (5.2)	31.8 (5.4)	0.32
Hemoglobin A _{1c} (%)	7.3 (1.2)	8.3 (1.4)	<0.01
Cholesterol (mg/dL)	186.1 (37)	185.1 (36.5)	0.82
HDL cholesterol (mg/dL)	48.6 (10.9)	52.2 (15.6)	0.08
LDL cholesterol (mg/dL)	111.6 (30.9)	106.4 (30.2)	0.19
Triglycerides (mg/dL)	137.4 (82.4)	140.5 (122.7)	0.64
Serum creatinine (mg/dL)	0.8 (0.2)	0.8 (0.2)	0.83
Urinary albumin-to-creatinine ratio, (mg/g)	11 (26.2)	34.8 (52.4)	<0.01
Calcium (mg/dL)	9.3 (0.4)	9.3 (0.4)	0.69
Phosphate (mg/dL)	3.5 (0.5)	3.5 (0.4)	0.38
Parathormone (pg/mL)	48.1 (18.9)	45.3 (17.0)	0.11
25(OH)D (ng/mL)	20.5 (8.1)	19.2 (10.1)	0.05
Vitamin D deficiency (25(OH)D <20 ng/mL)	73 (50.7%)	86 (61.9%)	0.07
Season of assessment (spring/summer/autumn/winter)	38/55/18/33	37/42/26/34	0.37
Physical activity (active/sedentary)	74/70	74/65	0.85
Daily dietary vitamin D intake (mg)	4.4 (2.2)	4.6 (2.5)	0.93
Daily dietary calcium intake (mg)	1176 (434)	1153 (529)	0.65

Data are mean \pm standard deviation or n (%), as needed. HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; 25(OH)D: 25-hydroxy-vitamin D₃.

the achievement of a statistical power of 93% ($\beta = 0.07$) to detect such difference, using a one-sided *t*-test to assess the differences with 5% of significance ($\alpha = 0.05$). Therefore, we were able to address the analysis of the primary outcome with sufficient post hoc statistical power.

2.3. Statistical Analysis. Mean (and standard deviations) or absolute and relative frequencies (in percentages) were computed for quantitative or qualitative variables, respectively. Differences between groups were assessed by means of Mann-Whitney tests or Chi-squared tests as adequate. Vitamin D deficiency was defined for different thresholds (at each unit from 15 to 40 pg/mL) of the serum concentrations of 25(OH)D, and the relative risk was computed to assess the increased risk of vitamin D deficiency in patients with retinopathy versus those without this complication. To further analyze the association of retinopathy with vitamin D, linear regression models were used to assess serum concentrations of 25(OH)D and logistic regression models to assess vitamin D deficiency, establishing an appropriate threshold in the serum levels for this purpose. Multivariate regression analyses were also performed including age, sex, race, hemoglobin A_{1c}, creatinine, disease duration, body

mass index, hypolipidemic treatment, and physical activity as potential predictors in addition to patient group. The final models were obtained by applying a stepwise algorithm to minimize Akaike's Information Criterion. The interaction of the patient group (DR and non-DR) with the creatinine serum was included in the models as it was shown to be a potential and significant predictor. A significance level of 0.05 was used. Statistical analyses were conducted with R 3.0.1 (R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria: <http://www.r-project.org/>).

3. Results

Table 1 shows the results of the different study variables and the differences between patients with and without retinopathy. As previous studies that compared subjects with and without this diabetic late complication, those with retinopathy had longer diabetes duration, had higher glycated hemoglobin concentrations, and were more frequently on antihypertensive and insulin treatments. Interestingly, the dietary intake of vitamin D and calcium was very similar in both groups of patients. No differences were observed in other clinical and laboratory parameters in the unadjusted

TABLE 2: Multivariate analysis for the association of the status of retinopathy and 25(OH)D. The relevant parameters and p values from the linear and logistic regression models to evaluate the concentrations of 25(OH)D and the presence of vitamin D deficiency (defined as 25(OH)D <15 ng/mL) are shown. For qualitative variables, the category in the model is provided. The reference categories are no retinopathy, Caucasian, Winter and sedentary for patient group, race, season, and physical activity, respectively.

	Linear model 25(OH)D concentration		Logistic model deficiency (25(OH)D <15 ng/mL)	
	Beta (SE)	p value	Beta (SE)	p value
Intercept	20.52 (5.17)		-0.73 (1.49)	
Patient group (retinopathy)	10.36 (4.98)	0.04	-3.76 (1.44)	0.009
Creatinine	2.53 (4.25)	0.55	-1.76 (1.33)	0.19
Ethnicity (non-Caucasian)	-5.07 (2.67)	0.05	1.94 (0.74)	0.009
Body mass index	-0.26 (0.10)	0.009	0.08 (0.03)	0.004
Season (autumn)	3.21 (1.68)	0.05	-0.74 (0.42)	0.08
Season (spring)	5.03 (1.64)	0.002	-1.03 (0.42)	0.02
Season (summer)	8.04 (1.59)	<0.00001	-2.09 (0.46)	<0.00001
Physical activity (active)	2.21 (1.04)	0.03	-0.87 (0.30)	0.004
Interaction group * creatinine	-13.32 (6.03)	0.03	5.17 (1.77)	0.003

25(OH)D: 25-hydroxy-vitamin D₃; SE: standard error.

analysis of the data. Although 25(OH)D concentrations were lower in patients with retinopathy, this difference reached only borderline statistical difference ($p = 0.05$). Additionally, the frequency of vitamin D deficiency, defined as serum 25(OH)D below 20 ng/mL, was higher in subjects with retinopathy, but this difference did not reach statistical significance ($p = 0.07$). Nevertheless, the prevalence of retinopathy for 25(OH)D thresholds below 20 mg/mL was significantly higher (thresholds 15 to 19; $p \leq 0.05$), and the associated relative risk of retinopathy was higher for all these thresholds (Figure 1). For the purpose of the multivariate analysis, a concentration of 15 ng/mL was chosen as the threshold to define vitamin deficiency; in the previous analysis, this threshold yielded the highest relative risk of retinopathy (RR: 1.43; $p = 0.03$).

The multivariate analyses showed that there was a significant association of retinopathy and 25(OH)D, even when considering other variables associated with this variable. These results were consistent when analyzing both the concentrations of 25(OH)D and the presence of vitamin D deficiency, as defined by a 25(OH)D <15 ng/mL (p values 0.04 and 0.009, resp.) (Table 2). In addition to this, Caucasian patients and physically active patients had significantly higher 25(OH)D levels (p values 0.05 and 0.03, resp.) (Table 2) and significantly lower vitamin D deficiency risk (p values 0.009 and 0.004, resp.). Body mass index was inversely associated with 25(OH)D concentrations and positively associated with vitamin D deficiency (p values 0.009 and 0.004, resp.) (Table 2). Considering winter as the reference season associated with lower vitamin D levels (one as risk value), the other seasonal 25(OH)D concentrations during autumn, spring, and summer were statistically higher in the two models (Table 2). Interestingly, creatinine concentration interacted with the patient group (retinopathy versus no retinopathy) in both models (p values 0.03 and 0.003). To further illustrate this interaction (Table 3), the stratification of creatinine concentrations by tertiles in each of the 2 study groups revealed that patients with retinopathy had

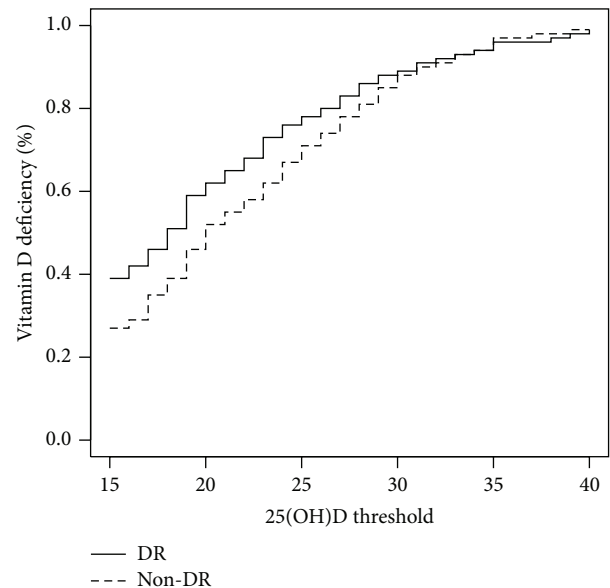


FIGURE 1: Frequency of vitamin D deficiency according to different 25(OH)D thresholds for patients with and without retinopathy. 25(OH)D: 25-hydroxy-vitamin D₃; DR: diabetic retinopathy.

frequencies of vitamin D deficiency that augmented with increasing creatinine concentration tertiles (31.9%, 34.8%, and 46.7%, resp.) in contrast to the frequencies observed in the group of patients without retinopathy.

Further to the main analysis, we explored the association of vitamin D status with the severity of retinopathy. The distribution of subjects with retinopathy according to its severity was as follows: grade 1: 63; grade 2: 42; grade 3: 28, and grade 4: 6. We analyzed the differences among patients without retinopathy and those with this complication stratified according to its severity (grade 1 versus grades 2–4). The results of this analysis are shown in Table 4. Interestingly, patients with advanced retinopathy (grades 2–4) were more

TABLE 3: Frequency of vitamin D deficiency, defined as 25(OH)D <15 ng/mL, according to tertiles of serum creatinine concentrations in the 2 study groups.

Study group	Serum creatinine concentration (mg/dL)		
	Tertile 1 (<0.72)	Tertile 2 (0.72–0.88)	Tertile 3 (>0.88)
No retinopathy	17/47 (36.2%)	12/51 (23.5%)	10/46 (21.7%)
Retinopathy	15/47 (31.9%)	16/46 (34.8%)	21/45 (46.7%)

Values are *n* (%).

TABLE 4: Results of the analysis of serum 25(OH)D concentrations and frequency of vitamin D deficiency according to the severity of diabetic retinopathy.

Vitamin D status	No DR	DR: grade 1	DR: grades 2–4	<i>p</i> values	
	<i>n</i> = 144	<i>n</i> = 63	<i>n</i> = 76	Grade 1 versus no DR	Grades 2–4 versus no DR
25 (OH)D (ng/mL)	20.5 (8.1)	20 (9)	18.6 (11)	0.52	0.02
Vitamin D deficiency (<20 ng/dL)	73 (50.7%)	35 (55.6%)	51 (67.1%)	0.62	0.03

Data are mean ± standard deviation or *n* (%), as needed. DR: diabetic retinopathy; 25(OH)D: 25-hydroxy-vitamin D₃.

frequently vitamin D deficient (25(OH)D <20 ng/mL) and had lower mean concentration of 25(OH)D compared with type 2 diabetic patients without retinopathy (*p* values of 0.03 and 0.02, resp.) (Table 4). Concerning these variables, patients with mild diabetic retinopathy (grade 1) were not significantly different to the group without retinopathy.

4. Discussion

Our study confirms the association of vitamin D deficiency with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. As in previous reports, type 2 diabetic patients with retinopathy had lower serum 25(OH)D concentrations. Furthermore, a higher proportion of vitamin D deficiency was confirmed in subjects carrying this microvascular complication. In addition to this, there was an increased risk of retinopathy in those with severe vitamin D deficiency (RR = 1.43, *p* = 0.03), with this association being even more significant in the adjusted model that included the interaction of retinopathy with creatinine (*p* = 0.009). Concerning the severity of diabetic retinopathy, patients with more advanced stages of retinopathy had lower concentrations of 25(OH)D and were more frequently vitamin D deficient.

This is the first study to address the potential relationship of vitamin D status with diabetic retinopathy in type 2 diabetes in Europe. Previous publications analyzed the data according to differences in 25(OH)D concentrations between groups or, alternatively, as the prevalence of retinopathy according to a given 25(OH)D threshold to define deficiency of this vitamin. An initial study on 66 Turkish type 2 diabetic subjects (46 with retinopathy) found no differences in serum 25(OH)D between type 2 diabetic patients according to the presence or absence of retinopathy and also to the severity of retinopathy [7]. In contrast, Suzuki et al. showed that Japanese type 2 diabetic patients with proliferative retinopathy had lower serum 25(OH)D [8]. Also, the first study carried out in the USA revealed an association of 25(OH)D concentrations with the severity of diabetic retinopathy [9].

However, the only population-based study on this matter, performed also in the USA, could not demonstrate an association between retinopathy and serum 25(OH)D concentration; these authors only found a greater prevalence of vitamin D deficiency with increased severity of retinopathy [10]. In Lebanese type 2 diabetic patients with retinopathy, lower concentrations of 25(OH)D were also found; additionally, vitamin D was an independent predictor of retinopathy [11]. A very recent Chinese study, with the largest number of patients with diabetic retinopathy included in a single study so far, revealed an independent association between 25(OH)D concentrations and diabetic retinopathy, especially for advanced sight-threatening retinopathy [12]. This study found a twofold increase in sight-threatening retinopathy among subjects with serum 25(OH)D below 15.57 ng/mL. A recent large, population-based, cross-sectional study in Korea confirmed that there is an inverse relationship of 25(OH)D concentrations with the presence of any retinopathy and also with proliferative retinopathy [13]. This study did not provide details on the type of diabetes of the included subjects. Thus, most of the reports were able to identify an association between 25(OH)D and retinopathy or its deficiency. Additionally, those studies that performed a detailed characterization of the severity of retinopathy revealed that proliferative or advanced retinopathy grades were clearly associated with 25(OH)D and/or its deficiency [9, 10, 12, 13]. It should be noted that the few available studies on this issue in type 1 diabetes show conflicting data [14, 15]. In summary, our results are discordant with 2 previous studies that did not show an association of vitamin D with diabetic retinopathy in type 2 diabetes [7, 10]. In contrast, our findings are in line with the majority of previous reports that demonstrated that vitamin D status is associated with the presence of diabetic retinopathy [9, 11–13]. Additionally, it is remarkable that, as in our study, most others have found an association of vitamin D status and the severity of retinopathy [9–13].

Our study shares the most important limitation with previous studies; that is, all of them were cross-sectional. This

design allows only for the identification of an association between study variables. To our knowledge, there is no prospective follow-up study in type 2 diabetes and the only one available in type 1 diabetes did not identify vitamin D as a factor involved in the development of retinopathy [4]. Thus, the question on the potential role of vitamin D in the pathogenesis of diabetic retinopathy has not been answered yet. Another limitation resides on the fact that only one of the previous studies can be considered as population-based; thus, the external validity of the findings of all other reports, including ours, is clearly limited. Although subjects included in our study may not be fully representative of the background population, the clinical characteristics of patients in our study are very similar to those of recently published population-based cohorts in our region [21].

Another limitation of our study is that we did not determine the time of sun exposure. This limitation is also shared with most previous studies, except for the one by Ahmadiéh et al. who used a questionnaire to assess the time spent outdoors [11]. Physical activity may be used as a surrogate of sun exposure as most of this activity is performed outdoors. Thus, we used this measure as an additional variable in the multivariate analysis that revealed that this was a variable with an influence on vitamin D status. Therefore, future studies should include a measure of sun exposure as an essential contributor to 25(OH)D concentrations.

We should point out that none of the subjects in the current study had advanced renal disease and/or impairment. It must be pointed out that renal disease in diabetes could contribute as an important confounder of vitamin D status [1, 22]. Some of the previous studies either did not provide information on renal function or included patients with advanced renal disease. Our findings concerning the strong interaction of serum creatinine and the retinopathy status should be taken into consideration in future studies. The careful revision of the previous publications on this matter confirmed that only the American population-based study by Patrick et al. included creatinine as a potential important confounder in the analysis of the association of 25(OH)D and retinopathy.

Besides, an association between vitamin D and cardiovascular disease has been previously described [21], also in type 2 diabetes [23]. The presence of macrovascular disease in patients with type 2 diabetes may be a confounding factor when assessing an association of vitamin D with other conditions. In our study, the presence of clinical cardiovascular disease was an exclusion criterion. However, the potential effect of the presence of atherosclerotic disease was not controlled for in any of the previous studies. Four of them did not provide information on the presence of cardiovascular disease [7, 8, 10, 11], and the other 2 included a significant proportion of patients with cardiovascular disease [9, 12]. The exclusion of this complication in our study clearly avoided the potential association of vitamin D with cardiovascular disease as a confounding variable. In conclusion, an important strength of the current study is that the patients included did not have important confounding conditions that have an important influence on vitamin D concentrations, that is, renal insufficiency and cardiovascular disease.

5. Conclusion

Our study confirms the association of a higher frequency of vitamin D deficiency and lower concentrations of 25(OH)D with diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. Further, these parameters of poor vitamin D status are also associated with the severity of diabetic retinopathy. These findings reveal the potential role of vitamin D in the pathogenesis of diabetic retinopathy. However, we are in great need of well-designed prospective observational studies sufficiently powered to test the role of vitamin D status in the development of diabetic retinopathy and other diabetic microvascular complications.

Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Authors' Contribution

Nuria Alcubierre and Didac Mauricio designed the study. Nuria Alcubierre, Esther Rubinat, Alicia Traveset, Gonzalo Cao, Aureli Esquerda, Minerva Granado-Casas, and Carmen Jurjo collected the data. Nuria Alcubierre, Joan Valls, and Didac Mauricio analyzed the data. Didac Mauricio and Joan Valls wrote the paper. All authors contributed to the discussion and approved the final version of this paper.

Acknowledgments

The authors are grateful to all staff members of the institutions involved in the study that contributed to the recruitment of participants and supported our activities. This study was supported by Grant PS09/01035 from Instituto de Salud Carlos III, Ministry of Economy and Competitiveness, Spain. Nuria Alcubierre holds a predoctoral fellowship also from Instituto de Salud Carlos III FI11/0008.

References

- [1] M. F. Holick, "Medical progress: vitamin D deficiency," *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 3, pp. 266–281, 2007.
- [2] D. Mauricio, T. Mandrup-Poulsen, and J. Nerup, "Vitamin D analogues in insulin-dependent diabetes mellitus and other autoimmune diseases: a therapeutic perspective," *Diabetes/Metabolism Reviews*, vol. 12, no. 1, pp. 57–68, 1996.
- [3] X. Palomer, J. M. González-Clemente, F. Blanco-Vaca, and D. Mauricio, "Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 10, no. 3, pp. 185–197, 2008.
- [4] C. Joergensen, P. Hovind, A. Schmedes, H.-H. Parving, and P. Rossing, "Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 5, pp. 1081–1085, 2011.
- [5] C. Joergensen, H. Reinhard, A. Schmedes et al., "Vitamin D levels and asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate," *Diabetes Care*, vol. 35, no. 1, pp. 168–172, 2012.

- [6] Z. Ren, W. Li, Q. Zhao, L. Ma, and J. Zhu, "The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D₃ on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- β 1 in the retinas of rats with diabetes," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 98, no. 3, pp. 474–480, 2012.
- [7] H. Aksoy, F. Akçay, N. Kurtul, O. Baykal, and B. Avci, "Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)₂D₃), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy," *Clinical Biochemistry*, vol. 33, no. 1, pp. 47–51, 2000.
- [8] A. Suzuki, M. Kotake, Y. Ono et al., "Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: association with microvascular complications and type of treatment," *Endocrine Journal*, vol. 53, no. 4, pp. 503–510, 2006.
- [9] J. F. Payne, R. Ray, D. G. Watson et al., "Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy," *Endocrine Practice*, vol. 18, no. 2, pp. 185–193, 2012.
- [10] P. A. Patrick, P. F. Visintainer, Q. Shi, I. A. Weiss, and D. A. Brand, "Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus," *Archives of Ophthalmology*, vol. 130, no. 6, pp. 756–760, 2012.
- [11] H. Ahmadi, S. T. Azar, N. Lakkis, and A. Arabi, "Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications," *ISRN Endocrinology*, vol. 2013, Article ID 641098, 7 pages, 2013.
- [12] R. He, J. Shen, F. Liu et al., "Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with Type 2 diabetes," *Diabetic Medicine*, vol. 31, no. 12, pp. 1657–1664, 2014.
- [13] D. Jee, K. d. Han, E. C. Kim, and D. Vavvas, "Inverse association between high blood 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy in a representative Korean population," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 12, Article ID e115199, 2014.
- [14] H. Kaur, K. C. Donaghue, A. K. Chan et al., "Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 6, pp. 1400–1402, 2011.
- [15] N. Shimo, T. Yasuda, H. Kaneto et al., "Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 106, no. 2, pp. e41–e43, 2014.
- [16] N. Alcuibierre, E. Rubinat, A. Traveset et al., "A prospective cross-sectional study on quality of life and treatment satisfaction in type 2 diabetic patients with retinopathy without other major late diabetic complications," *Health and Quality of Life Outcomes*, vol. 12, no. 1, article 131, 2014.
- [17] C. P. Wilkinson, F. L. Ferris III, R. E. Klein et al., "Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales," *Ophthalmology*, vol. 110, no. 9, pp. 1677–1682, 2003.
- [18] M. S. Bernstein, A. Morabia, and D. Sloutskis, "Definition and prevalence of sedentarism in an urban population," *American Journal of Public Health*, vol. 89, no. 6, pp. 862–867, 1999.
- [19] J. Vioque, E.-M. Navarrete-Muñoz, D. Gimenez-Monzó et al., "Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among pregnant women in a Mediterranean area," *Nutrition Journal*, vol. 12, no. 1, article 26, 2013.
- [20] US Department of Agriculture: Agricultural Research Service, "USDA National Nutrient Database for Standard Reference," 2015, <http://ndb.nal.usda.gov/>.
- [21] I. Vinagre, M. Mata-Cases, E. Hermosilla et al., "Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain)," *Diabetes Care*, vol. 35, no. 4, pp. 774–779, 2012.
- [22] K. Kienreich, A. Tomaschitz, N. Verheyen et al., "Vitamin D and cardiovascular disease," *Nutrients*, vol. 5, no. 8, pp. 3005–3021, 2013.
- [23] M. Cigolini, M. P. Iagulli, V. Miconi, M. Galiotto, S. Lombardi, and G. Targher, "Serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 3, pp. 722–724, 2006.

Discusión

A continuación, se discuten los resultados de esta tesis de forma separada en función de si evaluamos el impacto de la RD en los resultados autopercebidos por el paciente con DM2, los aspectos nutricionales asociados a la presencia y gravedad de la RD, la relación entre la adherencia a la dieta Mediterránea, la calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento de los pacientes con DM2, y la asociación entre la hipovitaminosis D y la presencia y gravedad de la RD.

Impacto de la RD con los resultados autopercebidos por el paciente con DM2

Los resultados obtenidos confirman el impacto negativo de la RD en la calidad de vida en una muestra amplia de pacientes con DM2 sin otras complicaciones avanzadas de la diabetes que hubieran podido ejercer un efecto confusor o modificador en las variables de resultado. Además, los resultados muestran puntuaciones inferiores en el ADDQoL-19 en el grupo de pacientes con RD tanto en las dos preguntas introductorias (calidad de vida actual e impacto global de la diabetes en la calidad de vida) como en cada una de las dimensiones específicas. La calidad de vida se vio afectada por la presencia y el grado de RD. A pesar que el DTSQ-s no mostró diferencias estadísticamente significativas en la puntuación final entre los pacientes con y sin RD, los dos ítems específicos que evaluaban la percepción de control glucémico, esto es hipoglucemia e hiperglucemia, mostraron puntuaciones significativamente inferiores en los pacientes con RD. La CVRS interaccionó con el tratamiento con insulina y el tiempo de evolución de la diabetes, mientras que la satisfacción con el tratamiento se vio afectada a lo largo del tiempo por la presencia de RD, el tratamiento con insulina y la gravedad del edema macular.

En los últimos años, estamos asistiendo a un creciente interés por la calidad de vida relacionada con la visión y con el funcionamiento visual. Esto ha conducido al desarrollo de diferentes instrumentos que, mayoritariamente, han sido dirigidos a población con cataratas o con deficiencias visuales de carácter general¹¹³. La ausencia de un *patrón oro* establecido para medir los constructos multidimensionales de calidad de vida y de satisfacción con el tratamiento en la RD explica la escasez de estudios en los

que se analiza, como objetivo prioritario, el impacto de la RD en pacientes con DM2 y también justifica la variabilidad de los resultados.

Tung y cols.⁵⁴ analizaron el impacto que tienen los diferentes estadios de la RD en una población de pacientes con DM2 en Taiwan, con nefropatía asociada, haciendo uso de medidas de utilidad. Esta aproximación permite cuantificar el nivel de deterioro de la persona y el nivel de funcionamiento en la vida cotidiana condicionado por la enfermedad, y posibilita la evaluación de la calidad de vida a través del estado de salud. Además, permite obtener los años de vida ajustados por su calidad (QUALY's). Las medidas de utilidad son medidas genéricas diseñadas con el fin de generar una batería de estados de salud, a los que se asigna un valor, haciendo uso de técnicas específicas de valoración de dichos estados¹¹⁴. Este tipo de herramientas han demostrado su validez en estudios de coste-utilidad o de evaluación económica, pero no podemos considerar que un índice desarrollado para medir estados de salud sea idóneo para la evaluación de la calidad de vida. Los resultados evidenciaron la influencia de la gravedad de la RD y la edad en las medidas de utilidad. No obstante, la presencia de nefropatía diabética en una parte importante de la muestra puede ejercer un efecto confusor en los resultados ya que dicha complicación puede afectar la propia calidad de vida independientemente de la presencia de retinopatía. En el estudio *The Angeles Latino Eye Study*⁵² se evaluó en una amplia muestra de pacientes hispanos con DM2 con una importante carga de comorbilidades, el impacto de la RD y su gravedad sobre la calidad de vida haciendo uso de un cuestionario genérico de salud y un segundo de funcionalidad diseñado para personas con discapacidad visual. Este estudio demostró que los pacientes con RD presentaron puntuaciones inferiores tanto en el *12-Item Short Form Health Survey* (SF-12) como en el *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI-VFQ-25). Sin embargo, el uso de una medida de funcionalidad visual no nos permite una evaluación integral de la calidad de vida y, además, la presencia de otras comorbilidades asociadas puede ejercer un efecto aditivo en las variables de resultado. Chung y cols.¹¹⁵ exploraron los factores asociados a la calidad de vida mediante el ADDQoL en una cohorte

amplia de pacientes coreanos con DM2 sin enfermedad cardiovascular ni enfermedad renal terminal, aunque sí con neuropatía periférica, retinopatía y/o nefropatía diabética. Estos autores comprobaron que el uso de insulina, los síntomas depresivos y la historia familiar de diabetes se asociaron con niveles inferiores en la calidad de vida, especialmente en los pacientes más jóvenes. La presencia de las diversas complicaciones microvasculares no tuvieron un impacto significativo en la CVRS en esta muestra de pacientes con DM2 coreanos. Los resultados del estudio actual también muestran en los pacientes más jóvenes y en aquellos en tratamiento con insulina puntuaciones más bajas en el ADDQoL-19.

Fenwick y cols. investigaron el impacto de la RD y del edema macular en la calidad de vida de pacientes diabéticos tipo 1 y 2 haciendo uso del EuroQoL-5D, como medida genérica de utilidad, y con el *Vision and Quality of Life Index* (VisQoL) como instrumento específico para la visión. Los resultados mostraron la inadecuación del uso del EuroQoL-5D y la poca sensibilidad del mismo para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la visión⁵³. Asimismo, los mismos autores también evaluaron el impacto de la RD con el VisQoL, como instrumento específico para la visión, y demostraron la validez del mismo para medir el impacto que puede ejercer esta complicación en la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2. No obstante, no se mostró suficientemente sensible en la evaluación del impacto que puede ejercer la agudeza visual, la gravedad de la RD y el edema macular diabético en la calidad de vida⁵⁴. Sin embargo, la coexistencia de otras complicaciones diabéticas y el análisis conjunto de los datos de pacientes con diabetes tipo 1 y 2 hace que los resultados de ambos estudios no sean comparables con el nuestro. Pensamos que la población con diabetes tipo 1 debe ser estudiada mediante estudios específicos ya que no es comparable a la de los pacientes con DM2.

Los resultados del presente trabajo mostraron el impacto que tuvo el tratamiento con insulina sobre la calidad de vida. Los resultados disponibles en la literatura mayoritariamente coinciden con los nuestros^{116,117}. No obstante, otros estudios como el United Kingdom Prospective Diabetes Study

(UKPDS)¹¹⁸ concluyó que, si bien la CVRS de los pacientes con DM2 se vio afectada por la presencia de complicaciones, el tratamiento farmacológico intensivo con sulfonilureas o insulina no tuvo un efecto deletéreo sobre esta variable tan relevante. En la misma línea, Botija y cols.¹¹⁹ describieron que la aplicación de un tratamiento intensivo para el control de los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2 no afectó a su CVRS.

En relación a la satisfacción con el tratamiento nuestros resultados reflejaron el impacto que tuvo a lo largo del tiempo de evolución de la enfermedad la severidad del edema macular y el tratamiento con insulina. Hasta donde alcanza nuestro conocimiento no hemos identificado ningún estudio específicamente diseñado para evaluar la asociación entre la RD y la satisfacción con el tratamiento en pacientes con DM2. Mozaffarieh y cols.⁶⁰ observaron la influencia de la edad en la satisfacción con el tratamiento en una muestra de pacientes con diabetes tipo 1 y 2 con retinopatía tratados mediante fotocoagulación. Los pacientes más jóvenes mostraron puntuaciones más bajas en el DTSQ. En la misma línea, un estudio que utilizó también el DTSQ para medir la satisfacción con el tratamiento en una muestra amplia de pacientes con DM2 puso de relieve que la satisfacción con el tratamiento se vio influida por una compleja interacción de variables sociodemográficas y clínicas; el uso de insulina, el desempleo, un mal control glucémico, el hecho de ser mujer y la presencia de complicaciones crónicas de la diabetes se asociaron a peores resultados¹²⁰. Redekop y cols. investigaron, con la misma herramienta, las características clínicas y sociodemográficas asociadas a la satisfacción con el tratamiento en una muestra de pacientes daneses con DM2. Se observaron niveles más bajos de satisfacción en aquellos pacientes con complicaciones micro y macrovasculares, pero esta asociación no se mantuvo después de ajustar por edad, tratamiento con insulina y concentración de HbA1c¹²¹. En el presente estudio, la satisfacción con el tratamiento se vio afectada de manera significativa por la percepción del control glucémico, el tiempo de evolución de la enfermedad, el grado de actividad física y por el consumo de tabaco. Es importante identificar los factores que influyen en la satisfacción con el tratamiento en los pacientes con enfermedades crónicas, y

específicamente en la diabetes. Esta medida de resultado, además de considerarse un importante índice de calidad asistencial, es un indicador fiable de la adherencia al tratamiento¹²².

Como limitaciones del presente estudio debemos destacar las propias del diseño del mismo, que permite establecer relaciones de asociación pero no de causalidad. Asimismo, el hecho de que la presencia de RD llevara implícitas algunas características clínicas, como la duración de la diabetes, hipertensión, mayor complejidad del tratamiento o peor control glucémico, produjo un discreto sesgo en la distribución de las variables clínicas y sociodemográficas de la muestra. Si bien es cierto que se descartaron otras complicaciones mayores que pudieran afectar a la calidad de vida y a la satisfacción con el tratamiento, no se evaluaron los potenciales síntomas de neuropatía periférica que podrían haber influido en estas variables de resultado. Sin embargo, ninguno de los pacientes presentaba una neuropatía avanzada que condujera a complicaciones graves como pie diabético.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento, hemos realizado el primer estudio específicamente diseñado para explorar el impacto de la RD en los resultados informados por el paciente con diabetes tipo 2 en ausencia de otras complicaciones avanzadas de la misma.

Factores nutricionales asociados a la presencia y gravedad de la RD en los pacientes con DM2

Los resultados de este estudio mostraron que la presencia y gravedad de la RD se asociaron a niveles inferiores de ingesta de ácido oleico y cafeína. Una ingesta baja de ácido oleico se relacionó claramente con el tiempo de evolución de la diabetes; es decir, el bajo consumo de este nutriente en los pacientes con RD era aún menor a medida que se incrementaba el tiempo de evolución de la diabetes. En nuestra población, el consumo de ácido oleico representó más del 90% del consumo total de MUFA's, por lo que obviamente la asociación entre RD y una baja ingesta de MUFA's también se relacionaron. A pesar de que los pacientes con RD mostraron un menor consumo de grasas saturadas, el análisis multivariado no mostró una asociación significativa entre el consumo de SUFA's y la RD. Los resultados no mostraron diferencias significativas en términos de calidad alimentaria (aMED y aHEI) entre los pacientes con y sin RD. Sin embargo, hemos demostrado que el patrón alimentario de

los pacientes con DM2 de nuestro territorio geográfico es más saludable que el de la población sin diabetes.

A pesar de que dos estudios de intervención anteriores describieron el impacto de los ácidos grasos insaturados en la aparición de la RD, esta es la primera vez en que se describe una asociación entre un consumo bajo de ácido oleico y la presencia y gravedad de la RD. Houtsmuller y cols.⁷⁷ demostraron el efecto preventivo que tuvo una dieta rica en ácido linoleico en la aparición y progresión de la RD en los pacientes con DM2. Howards-Williams y cols.⁷⁸ confirmaron, en un segundo estudio de intervención, éste último aleatorizado, el efecto protector que ejerció una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados respecto a una dieta baja en carbohidratos en la progresión de la RD en aquellos pacientes con un deficiente control glucémico ($HbA1c < 8\%$). Por desgracia, esta línea de investigación no ha contado con otros estudios posteriores. Sólo un estudio prospectivo en España mostró el potencial papel protector de los ácidos grasos poliinsaturados y monoinsaturados en la prevención de las complicaciones diabéticas en una muestra de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2¹²⁷. El *Grupo de Estudio de la Diabetes y Nutrición de la Sociedad Española de Diabetes* describió que una proporción de $PUFAs/SFAs > 0.4$ incrementaba entre 3.4-8.2 veces el riesgo de complicaciones vasculares y de $MUFAs/SFAs > 1.5$ aumentaba el riesgo entre 3.6-4.7 veces.¹²³ Los tres grupos de nuestro estudio tuvieron una proporción en su ingesta de $MUFAs/SFAs > 1.5$ y de $PUFAs/SFAs > 0.4$, a pesar de evidenciarse un menor consumo de ácido oleico y de grasas saturadas entre la población con DM2 y de manera más acusada en los pacientes con RD. Las propiedades anti-ateroscleróticas del aceite de oliva no se limitan a su composición de grasa, también contiene diferentes compuestos fenólicos con un importante efecto antioxidante que pueden ejercer un efecto neuroprotector en la retina¹²⁴.

La principal fuente dietética de cafeína es el café¹²⁵. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que exploró e identificó la posible asociación que tiene el consumo de cafeína con la presencia y gravedad de la RD. Los dos grupos de pacientes diabéticos mostraron ingestas más bajas de cafeína

en comparación con su población de control no diabética. Sin embargo, el consumo de cafeína en los pacientes con RD fue claramente menor que en aquellos sin RD. De hecho, existe evidencia en animales de experimentación que demuestra que la cafeína puede afectar la microcirculación de la retina en la diabetes¹²⁶. Es interesante destacar que en un modelo experimental, la cafeína fue capaz de inhibir la secreción de factor de crecimiento-vascular endotelial y la neovascularización inducida por la hipoxia en los capilares de la extremidad posterior de los roedores¹²⁷. Por lo tanto, existe la posibilidad de que la cafeína también pueda inhibir la activación del factor de crecimiento vascular endotelial en la retina, contribuyendo a la prevención de la retinopatía. Sin embargo, el café contiene muchas otras sustancias que, como en el caso del aceite de oliva, pueden tener también efectos neuroprotectores en la retina¹³⁰. Por tanto, no podemos asegurar que la relación encontrada sea atribuible de manera incontrovertible a la cafeína.

Algunos estudios transversales previos han analizado la asociación entre algunos nutrientes y la incidencia de RD. Tanaka y cols.⁸⁴ observaron que los sujetos con DM2 con un consumo medio superior de fruta tuvieron la mitad de posibilidades de desarrollar RD. En dicho estudio, el riesgo de RD se asoció inversamente al consumo de verduras y hortalizas, carotenoides y vitamina C. Ganesan y cols.⁷⁹ constataron que la presencia de RD se asoció a una baja ingesta de fibra en población urbana con DM2 de la India. En uno de los primeros estudios que analizó el impacto de la nutrición en la RD se demostró que los pacientes con RD en tratamiento con insulina tenían un menor consumo de glucosa, fibra soluble y superior de proteínas que aquellos sin RD⁸⁵. Sin embargo, los presentes resultados no revelan ninguna diferencia en la ingesta de fibra, carotenoides, vitamina C, proteínas, carbohidratos o fruta, entre los pacientes con y sin RD.

Los resultados del estudio mostraron que los pacientes diabéticos tuvieron puntuaciones más altas en los índices de calidad alimentaria aMED y aHEI. Los patrones dietéticos de la población diabética de nuestro entorno fueron más saludables que los de la población control. Esta diferencia es probablemente atribuible a la terapia médico-nutricional proporcionada para el manejo de su

enfermedad. Un estudio reciente en España demostró que la mitad de los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 tienen una pobre adherencia a la *MedDiet*⁷⁴. Nuestros resultados divergen respecto a dicho estudio y a otros recientemente publicados en población europea. Murray y cols.⁷² hallaron que la población irlandesa con DM2 presentaba puntuaciones inferiores en el índice de adherencia a una dieta saludable que su población de referencia. Estudios recientes en Japón⁶⁸ y en el área mediterránea^{70,71} también evidenciaron el margen de mejora que todavía tiene la población diabética respecto a las recomendaciones dietéticas establecidas por las diferentes sociedades científicas.

La principal limitación de nuestro estudio fue su diseño transversal, el cual nos impide establecer relaciones de causalidad entre los factores nutricionales y la presencia y gravedad de RD. También hay que destacar las características clínicas intrínsecas del paciente con RD. Algunas de las cuales están íntimamente ligadas a esta condición, como la hipertensión y el tiempo de evolución de la diabetes, que están a su vez asociadas a un peor control glucémico y a una mayor complejidad del tratamiento. Además, no se detectaron otros hábitos potenciales o factores externos que estuvieran asociados a un menor consumo de algunos nutrientes específicos. Adicionalmente, el propio diseño del estudio evitó las posibles diferencias asociadas a otras complicaciones avanzadas de la diabetes (por ejemplo, nefropatía y enfermedad cardiovascular) y hace que nuestros resultados no sean extrapolables a conjunto de la población con diabetes. No obstante, debemos destacar que las características de nuestra población fueron similares a las de uno de los estudios recientemente realizados en nuestra región¹²⁸.

Asociación de la adherencia a la dieta Mediterránea con los resultados autopercebidos por el paciente con DM2

De acuerdo con los resultados de nuestra investigación podemos afirmar que una elevada adherencia a la dieta Mediterránea tradicional se asocia con una mayor satisfacción con el tratamiento de la DM2. Además, una ingesta reducida de grasa saturada en detrimento de una superior en grasa insaturada se

asoció con puntuaciones superiores de CVRS de los pacientes con DM2. Cabe destacar que este patrón de ingesta se encuentra más próximo a un patrón de dieta Mediaterránea.

Aunque la literatura científica reciente demuestra el impacto que tienen algunos nutrientes de la *MedDiet* (antioxidantes, contenido de ácidos grasos e ingesta de fibra) en el estado de salud de la población general, la evidencia epidemiológica con respecto a esta asociación en el campo de la diabetes, hasta el momento, es inexistente¹²⁹. Únicamente, un estudio de intervención realizado por el grupo de investigación PREDIMED ha puesto de relieve el papel atribuible al patrón dietético Mediterráneo (enriquecido con nueces) en la prevención de la depresión unipolar en los pacientes con DM2¹¹². Es importante destacar que el estado de salud mental (depresión) constituye un área de la CVRS especialmente relevante para el paciente con diabetes, pero no podemos considerar que una relación de potencial causalidad positiva entre la adherencia a la *MedDiet* y el estado de salud mental sea extrapolable a la CVRS.

A pesar que la *MedDiet* constituye un pilar fundamental en el tratamiento no farmacológico de la diabetes, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, hemos llevado a cabo el primer estudio que muestra una asociación de la adherencia a la dieta Mediterránea con una variable de resultado tan importante en el campo de la diabetes como es la satisfacción con el tratamiento. Es importante señalar que la *MedDiet*, como parte integrante de la terapia médico-nutricional del paciente con DM2, no solamente sería capaz de facilitar el control metabólico de la diabetes sino que también podría contribuir a la consecución de unos mejores resultados del tratamiento y una mayor adherencia al mismo.

No podemos obviar las limitaciones inherentes al estudio. Su diseño no nos permite establecer relaciones de causalidad sino simplemente de asociación. La población objeto del estudio no es representativa, dada la exclusión de otras complicaciones avanzadas de la diabetes, del total de la población con DM2 de nuestro entorno. Asimismo, cabe destacar que el objetivo primario del estudio

no fue evaluar la asociación entre la adherencia a la MedDiet y los resultados informados por el paciente (CVRS y satisfacción con el tratamiento).

Asociación entre la hipovitaminosis D y la retinopatía diabética en la DM2

Los resultados de esta investigación confirman la asociación de la hipovitaminosis D con la presencia y la gravedad de RD en el primer estudio realizado en pacientes con DM2 en nuestro país. Además, en aquellos sujetos con una importante deficiencia de esta vitamina (definida arbitrariamente como una concentración <15 ng/ml) el riesgo de RD se encontraba incrementado significativamente y también la gravedad de la misma (a partir de una concentración <20 ng/ml).

Diferentes estudios transversales han investigado esta asociación mostrando resultados no siempre coincidentes. Bonakdaran y cols.⁹⁶ no encontraron asociación entre la insuficiencia de vitamina D y la presencia y gravedad de la RD en una muestra de pacientes iraníes con DM2. Además, tampoco se relacionó la hipovitaminosis D con los factores de riesgo de la RD (mayor duración de la diabetes, hipertensión, mal control glucémico o nefropatía). Aksoy y cols.¹⁰² no observaron asociación entre las concentraciones séricas de 25(OH)D3 y la presencia y gravedad de la RD en pacientes turcos con DM2. Un estudio muy reciente en población India mostró una asociación entre la insuficiencia de vitamina D y la DM2, pero no específicamente con la RD¹⁰⁷. Payne y cols.¹⁰³ encontraron en el primer estudio realizado en población norteamericana, que la insuficiencia de vitamina D se asoció con la presencia de DM2 y con la gravedad de la RD. Los pacientes con RD proliferativa tenían concentraciones significativamente inferiores de vitamina D. Patrick y cols.¹⁰⁴ observaron que esta asociación existía solo respecto a la gravedad de la RD, no en cambio respecto a su presencia. Suzuki y cols.¹⁰⁶ mostraron en una cohorte de población japonesa que los pacientes con RD proliferativa presentaban concentraciones séricas inferiores de 25(OH)D3; también se asoció dicha deficiencia con la presencia de RD, nefropatía, neuropatía y con el tratamiento con insulina. En población libanesa con DM2, las concentraciones bajas de vitamina D fueron un factor predictivo independiente de

retinopatía, neuropatía y de mal control glucémico⁹¹. Recientemente, He y cols. mostraron una asociación independiente entre la concentración de 25(OH)D3 y la prevalencia y gravedad de la RD¹⁰⁵. Además, concentraciones de 25(OH)D3 inferiores a 15.57 ng/ml se asociaron a un riesgo dos veces mayor de presentar una RD proliferativa. Jee y cols. observaron en una amplia cohorte (n=2.113) de sujetos coreanos que esta asociación solo existía en los varones¹³⁰. También en el primer estudio realizado en población europea se halló una asociación inversa entre las concentraciones de vitamina D y la presencia de retinopatía y nefropatía diabética¹⁰¹. Los hallazgos del presente estudio confirman y amplían los resultados de la mayoría de estudios anteriores, en los se encontró una asociación inversa entre las concentraciones circulantes de vitamina D y la presencia y gravedad de RD.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones importantes. En primer lugar, su diseño transversal no nos permitió establecer relaciones de causalidad entre la presencia y gravedad de RD y la hipovitaminosis D. No hemos identificado ningún estudio prospectivo que analizara estas variables en pacientes con DM2. Además, todavía no está suficientemente elucidado el papel que desempeña la vitamina D en la patogénesis de la RD y si la insuficiencia de vitamina D es la causa o la consecuencia de su prevalencia y gravedad. Otra limitación destacable es que no evaluamos el periodo de exposición solar. Solo uno de los estudios previos recogió expresamente esta variable⁹¹. Consideramos importante que los estudios futuros incluyan la evaluación de la exposición solar como un factor decisivo que influye en el status de la vitamina.

A pesar de las anteriores limitaciones, el estudio tiene algunas fortalezas importantes. Cabe destacar que ninguno de los sujetos tenía enfermedad renal avanzada. Debe señalarse que la enfermedad renal en la diabetes es un factor potencial de confusión del estado de la vitamina D^{131,132}. Algunos de los estudios previos o bien no proporcionaron información sobre la función renal, o bien se incluyeron pacientes con enfermedad renal avanzada. Una revisión detallada de los estudios previos sobre este punto revela que sólo el estudio basado en la población estadounidense de Patrick y cols.¹⁰⁴ incluyó la

creatinina como un factor potencial de confusión en el análisis de la asociación de 25(OH)D3 y la RD. La presencia de enfermedad macrovascular en pacientes con DM2 puede ser un factor de confusión en la evaluación de una asociación de la vitamina D con otras condiciones. En nuestro estudio, la presencia de enfermedad cardiovascular clínica fue un criterio de exclusión. La exclusión de esta complicación en nuestro estudio evitó la posible asociación de la vitamina D con la enfermedad cardiovascular como una posible variable de confusión. Sin embargo, el efecto potencial que pudo ejercer la presencia de la enfermedad aterosclerótica no se controló en ninguno de los estudios previos.

Implicaciones de investigación

Es claramente necesario incorporar el uso de los resultados informados por el paciente en la evaluación del manejo de las enfermedades crónicas y en la investigación en diabetes. Además, existe una necesidad de realizar estudios adicionales que permitan llevar a cabo la validación lingüística y psicométrica de nuevas medidas de calidad de vida y satisfacción con el tratamiento, así como el desarrollo de herramientas de medición que nos permitan evaluar el impacto de los tratamientos en el paciente con diabetes con otras complicaciones avanzadas. Es importante que se produzca una incorporación del uso de los resultados informados por el paciente en la práctica asistencial de los pacientes con RD y con DM2, lo cual contribuiría a un abordaje integral de la enfermedad e incorporaría la perspectiva del paciente.

Los resultados del segundo estudio arrojan una luz no sólo sobre el estado nutricional de la población con diabetes con DR, sino también sobre el de la población con DM2 y sobre la población general, y ponen de relieve la necesidad de realizar estudios de intervención que confirmen el efecto protector de la *MedDiet*, de sus componentes y de otros factores nutricionales en el desarrollo de la RD en pacientes con DM2.

Asimismo, son necesarios estudios futuros de intervención que permitan establecer relaciones de causalidad entre la adherencia a patrones saludables de alimentación y los resultados informados por el paciente.

Finalmente, el último trabajo pone de relieve la necesidad de realizar estudios prospectivos adicionales que permitan elucidar el papel de la corrección de la deficiencia de vitamina D con el fin de prevenir la aparición y progresión de la RD y de otras complicaciones vasculares de la diabetes. Estos estudios prospectivos permitirían obtener recomendaciones basadas en la evidencia en cuanto a una exposición adecuada a la luz solar y en su caso a la suplementación en los pacientes con diabetes. Es importante diseñar estudios de intervención que establezcan si la suplementación con vitamina D en la población con RD puede atenuar la progresión de esta microangiopatía que tanto reduce la CVRS de estos pacientes.

Conclusiones

- En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 sin otras complicaciones avanzadas de la diabetes la presencia de retinopatía se asocia a una peor calidad de vida relacionada con la salud. La calidad de vida está influida desfavorablemente por la gravedad de la retinopatía.
- En la diabetes mellitus tipo 2, en ausencia de otras complicaciones avanzadas, los pacientes con retinopatía diabética no presentan una satisfacción con el tratamiento de la diabetes diferente de aquellos sin esta complicación. Sin embargo, los pacientes con retinopatía presentan una peor autopercepción de los dominios que valoran el control glucémico con respecto a aquellos sin retinopatía.
- La gravedad del edema macular influye desfavorablemente en la satisfacción con el tratamiento de la diabetes en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- En relación a los hábitos dietéticos y la ingesta de nutrientes, los pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía presentan una menor ingesta de ácido oleico y cafeína. Además, una menor ingesta de ambos nutrientes se asocia también a una mayor gravedad de la retinopatía diabética. No existen diferencias en otros hábitos ni en la ingesta de nutrientes entre pacientes con retinopatía y aquellos que no presentan esta complicación.
- En nuestro ámbito geográfico, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen una mayor adherencia a la dieta Mediterránea y a un patrón de dieta más saludable que su población de referencia sin diabetes.
- Una mayor adherencia a la dieta Mediterránea se asocia a una mayor satisfacción con el tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

- Un perfil de ingesta de grasa más saludable, esto es un mayor consumo de ácidos grasos mono y poliinsaturados e inferior de saturados, se asocia a una mayor calidad de vida en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Existe una asociación entre el déficit de vitamina D y la presencia y gravedad de la retinopatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en ausencia de otras complicaciones avanzadas de la enfermedad.

Anexos

Anexo 1: Audit Diabetes-Dependent Quality of Life (ADDQoL-19)

ADDQoL

Este cuestionario trata sobre su calidad de vida, en otras palabras, en qué medida le parece que su vida es buena o mala.

Por favor, marque con una "X" la casilla que mejor indique su respuesta a cada pregunta.

Lo que queremos saber es cómo se siente con su vida actualmente.

I) En general, mi calidad de vida actualmente es:

☐
excelente

☐
muy
buena

☐
buena

☐
ni buena
ni mala

☒
mala

☐
muy mala

☐
malísima

Ahora, nos gustaría saber cómo afecta a su calidad de vida la diabetes, su control (incluyendo medicación, visitas al médico, alimentación...) y las complicaciones que usted pudiera tener.

II) Si no tuviera diabetes, mi calidad de vida sería:

☐
muchísimo
mejor

☐
mucho
mejor

☐
un poco
mejor

☐
igual

☐
peor

En las páginas siguientes encontrará una serie de preguntas más concretas. Por favor, responda a todas ellas. Para cada aspecto de la vida que se describa, encontrará dos apartados:

- En el apartado a) marque con una "X" la casilla que indique cómo afecta la diabetes a ese aspecto de su vida;
- En el apartado b) marque con una "X" la casilla que indique hasta qué punto ese aspecto de su vida es importante para su calidad de vida.

1 (a)	Si <u>no</u> tuviera diabetes, podría disfrutar de mis actividades de ocio:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	muchísimo más	mucho más	un poco más	igual	menos
(b)	Mis actividades de ocio son:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	muy importantes	importantes	un poco importantes	nada importantes	

2	Actualmente, ¿está usted trabajando, buscando trabajo o le gustaría trabajar?				
	Sí <input type="checkbox"/> En caso afirmativo , conteste (a) y (b).				
	No <input type="checkbox"/> En caso negativo , salte a la pregunta 3a.				
(a)	Si <u>no</u> tuviera diabetes, mi vida laboral sería:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	muchísimo mejor	mucho mejor	un poco mejor	igual	peor
(b)	Para mí, tener una vida laboral es:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	muy importante	importante	un poco importante	nada importante	

3 (a)	Si <u>no</u> tuviera diabetes, hacer trayectos o viajes (cortos o largos) sería:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	muchísimo más fácil	mucho más fácil	un poco más fácil	igual	más difícil
(b)	Para mí, hacer trayectos o viajes (cortos o largos) es:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	muy importante	importante	un poco importante	nada importante	

4	<p>¿Alguna vez se va de vacaciones o quiere irse de vacaciones?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> En caso afirmativo, conteste (a) y (b).</p> <p>No <input type="checkbox"/> En caso negativo, salte a la pregunta 5a.</p>
(a)	<p>Si no tuviera diabetes, mis vacaciones serían:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muchísimo mejores mucho mejores un poco mejores iguales peores</p>
(b)	<p>Para mí, las vacaciones son:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>muy importantes importantes un poco importantes nada importantes</p>

5 (a)	<p>Si no tuviera diabetes, físicamente podría hacer:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muchísimo más mucho más un poco más igual menos</p>
(b)	<p>Para mí, lo que puedo hacer físicamente es:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muy importante importante un poco importante nada importante</p>

6	<p>¿Tiene usted familia / parientes?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> En caso afirmativo, conteste (a) y (b).</p> <p>No <input type="checkbox"/> En caso negativo, salte a la pregunta 7a.</p>
(a)	<p>Si no tuviera diabetes, mi vida familiar sería:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muchísimo mejor mucho mejor un poco mejor igual peor</p>
(b)	<p>Mi vida familiar es:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muy importante importante un poco importante nada importante</p>

7 (a)	<p>Si no tuviera diabetes, mis amistades y mi vida social serían:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muchísimo mejores mucho mejores un poco mejores iguales peores</p>
(b)	<p>Para mí, mis amistades y mi vida social son:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muy importantes importantes un poco importantes nada importantes</p>

8	<p>¿Tiene usted o le gustaría tener una relación afectiva con alguien que cuente mucho para usted (por ejemplo, cónyuge, pareja)?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> En caso afirmativo, conteste (a) y (b).</p> <p>No <input type="checkbox"/> En caso negativo, salte a la pregunta 9.</p>
(a)	<p>Si no tuviera diabetes, la relación con la persona que más cuenta para mí sería:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muchísimo mejor mucho mejor un poco mejor igual peor</p>
(b)	<p>Tener una relación afectiva con alguien que cuente mucho para mí es:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muy importante importante un poco importante nada importante</p>

9	<p>¿Tiene usted o le gustaría tener vida sexual?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> En caso afirmativo, conteste (a) y (b).</p> <p>No <input type="checkbox"/> En caso negativo, salte a la pregunta 10a.</p>
(a)	<p>Si no tuviera diabetes, mi vida sexual sería:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muchísimo mejor mucho mejor un poco mejor igual peor</p>
(b)	<p>Para mí, tener vida sexual es:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muy importante importante un poco importante nada importante</p>

10 (a)	<p>Si no tuviera diabetes, mi aspecto físico sería:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muchísimo mejor mucho mejor un poco mejor igual peor</p>
(b)	<p>Para mí, mi aspecto físico es:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muy importante importante un poco importante nada importante</p>

11 (a)	<p>Si no tuviera diabetes, la confianza en mí mismo/a sería:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muchísimo mayor mucho mayor un poco mayor igual menor</p>
(b)	<p>La confianza en mí mismo/a es:</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>muy importante importante un poco importante nada importante</p>

12 (a)	Si <u>no</u> tuviera diabetes, mi motivación para hacer cosas sería:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		muchísimo mayor	mucho mayor	un poco mayor	igual	menor
(b)	Mi motivación para hacer cosas es:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		muy importante	importante	un poco importante	nada importante	

13 (a)	Si <u>no</u> tuviera diabetes, la forma como la gente me trata sería:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		muchísimo mejor	mucho mejor	un poco mejor	igual	peor
(b)	Para mí, la forma como la gente me trata es:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		muy importante	importante	un poco importante	nada importante	

14 (a)	Si <u>no</u> tuviera diabetes, mis sentimientos sobre el futuro (por ejemplo, preocupaciones, esperanzas) serían:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		muchísimo mejores	mucho mejores	un poco mejores	iguales	peores
(b)	Mis sentimientos sobre el futuro son:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		muy importantes	importantes	un poco importantes	nada importantes	

15 (a)	Si <u>no</u> tuviera diabetes, mi situación económica sería:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		muchísimo mejor	mucho mejor	un poco mejor	igual	peor
(b)	Para mí, mi situación económica es:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		muy importante	importante	un poco importante	nada importante	

16 (a)	Si <u>no</u> tuviera diabetes, las condiciones y situación de mi vivienda serían:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		muchísimo mejores	mucho mejores	un poco mejores	iguales	peores
(b)	Para mí, las condiciones y situación de mi vivienda son:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		muy importantes	importantes	un poco importantes	nada importantes	

17 (a)	Si <u>no</u> tuviera diabetes, mi necesidad de depender de los demás cuando no quiero hacerlo sería:
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> muchísimo menor mucho menor un poco menor igual mayor
(b)	Para mí, no tener que depender de los demás es:
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> muy importante importante un poco importante nada importante

18 (a)	Si <u>no</u> tuviera diabetes, mi libertad para comer lo que quisiera y cuando quisiera sería:
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> muchísimo mayor mucho mayor un poco mayor igual menor
(b)	Mi libertad para comer lo que quiero y cuando quiero es:
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> muy importante importante un poco importante nada importante

19 (a)	Si <u>no</u> tuviera diabetes, mi libertad para beber lo que quisiera (por ej. zumos, alcohol, bebidas dulces frías y calientes) y cuando quisiera sería:
	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> muchísimo mayor mucho mayor un poco mayor igual menor
(b)	Mi libertad para beber lo que quiero y cuando quiero es:
	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> muy importante importante un poco importante nada importante

Si la diabetes, su control (incluyendo medicación, visitas al médico, alimentación...) y cualquiera de sus complicaciones afectan de algún otro modo a su calidad de vida, por favor indíquelo abajo.

Gracias por haber contestado a este cuestionario.

ADDQoL

Aquest qüestionari tracta sobre la seva qualitat de vida, és a dir, fins a quin punt li fa l'efecte que la seva vida és bona o dolenta.

Si us plau, marqui amb una "X" la casella que millor reflecteixi la seva resposta a cada afirmació.

El que volem saber és com se sent amb la seva vida actualment.

I) En general, la meua qualitat de vida actual és:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
excel·lent	molt bona	bona	ni bona ni dolenta	dolenta	molt dolenta	dolentíssima

Ara ens agradaria saber fins a quin punt la seva qualitat de vida es veu afectada per la seva diabetis, la seva manera de tractar-la (incloent-hi medicació, visites al metge i alimentació) i qualsevol complicació que pugui tenir.

II) Si no tingués diabetis, la meua qualitat de vida seria:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
extremadament millor	molt millor	una mica millor	igual	pitjor

A les pàgines següents trobarà afirmacions més específiques. Si us plau, respongui a cadascuna d'elles. Per a cada aspecte de la vida descrit trobarà dues parts:

A l'apartat (a): marqui amb una "X" la casella que indiqui de quina manera la diabetis afecta aquest aspecte de la seva vida;
A l'apartat (b): marqui amb una "X" la casella que indiqui fins a quin punt aquest aspecte de la seva vida és important per a la seva qualitat de vida.

1 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, podria gaudir de les meves activitats de lleure:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	moltíssim més	molt més	una mica més	igual	menys
(b)	Les meves activitats de lleure són:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	molt importants	importants	una mica importants	gens importants	

2	Actualment, està treballant, buscant feina o li agradaria treballar?				
	Sí <input type="checkbox"/> Si la resposta és sí , empleni (a) i (b).				
	No <input type="checkbox"/> Si la resposta és no , passi directament al punt 3a.				
(a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, la meua vida laboral seria:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	extremadament millor	molt millor	una mica millor	igual	pitjor
(b)	Per a mi, tenir una vida laboral és:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	molt important	important	una mica important	gens important	

3 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, els desplaçaments locals/urbans o de llarga distància serien:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	extremadament més fàcils	molt més fàcils	una mica més fàcils	iguals	més difícils
(b)	Per a mi, els desplaçaments locals/urbans o de llarga distància són:				
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	molt importants	importants	una mica importants	gens importants	

4	Va mai de vacances o vol anar de vacances? Sí <input type="checkbox"/> Si la resposta és sí , empleni (a) i (b). No <input type="checkbox"/> Si la resposta és no , passi directament al punt 5a.				
(a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, les meves vacances serien: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div><input type="checkbox"/> extremadament millors</div> <div><input type="checkbox"/> molt millors</div> <div><input type="checkbox"/> una mica millors</div> <div><input type="checkbox"/> iguals</div> <div><input type="checkbox"/> pitjors</div> </div>				
(b)	Per a mi, les vacances són: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div><input type="checkbox"/> molt importants</div> <div><input type="checkbox"/> importants</div> <div><input type="checkbox"/> una mica importants</div> <div><input type="checkbox"/> gens importants</div> </div>				

5 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, físicament podria fer: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div><input type="checkbox"/> moltíssim més</div> <div><input type="checkbox"/> molt més</div> <div><input type="checkbox"/> una mica més</div> <div><input type="checkbox"/> igual</div> <div><input type="checkbox"/> menys</div> </div>				
(b)	Per a mi, el que puc fer físicament és: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div><input type="checkbox"/> molt important</div> <div><input type="checkbox"/> important</div> <div><input type="checkbox"/> una mica important</div> <div><input type="checkbox"/> gens important</div> </div>				

6	Té parents / família? Sí <input type="checkbox"/> Si la resposta és sí , empleni (a) i (b). No <input type="checkbox"/> Si la resposta és no , passi directament al punt 7a.				
(a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, la meva vida familiar seria: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div><input type="checkbox"/> extremadament millor</div> <div><input type="checkbox"/> molt millor</div> <div><input type="checkbox"/> una mica millor</div> <div><input type="checkbox"/> igual</div> <div><input type="checkbox"/> pitjor</div> </div>				
(b)	La meva vida familiar és: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div><input type="checkbox"/> molt important</div> <div><input type="checkbox"/> important</div> <div><input type="checkbox"/> una mica important</div> <div><input type="checkbox"/> gens important</div> </div>				

7 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, les meves relacions d'amistat i la meva vida social serien: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div><input type="checkbox"/> extremadament millors</div> <div><input type="checkbox"/> molt millors</div> <div><input type="checkbox"/> una mica millors</div> <div><input type="checkbox"/> iguals</div> <div><input type="checkbox"/> pitjors</div> </div>				
(b)	Les meves relacions d'amistat i la meva vida social són: <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div><input type="checkbox"/> molt importants</div> <div><input type="checkbox"/> importants</div> <div><input type="checkbox"/> una mica importants</div> <div><input type="checkbox"/> gens importants</div> </div>				

8	<p>Té o li agradaria tenir una relació de parella (p. ex., marit / muller, parella)?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> Si la resposta és sí, empleni (a) i (b).</p> <p>No <input type="checkbox"/> Si la resposta és no, passi directament al punt 9.</p>
(a)	<p>Si no tingués diabetis, la meva relació de parella seria:</p> <p><input type="checkbox"/> extremadament millor <input type="checkbox"/> molt millor <input type="checkbox"/> una mica millor <input type="checkbox"/> igual <input type="checkbox"/> pitjor</p>
(b)	<p>Per a mi, tenir una relació de parella és:</p> <p><input type="checkbox"/> molt important <input type="checkbox"/> important <input type="checkbox"/> una mica important <input type="checkbox"/> gens important</p>

9	<p>Té o li agradaria tenir una vida sexual?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> Si la resposta és sí, empleni (a) i (b).</p> <p>No <input type="checkbox"/> Si la resposta és no, passi directament al punt 10a.</p>
(a)	<p>Si no tingués diabetis, la meva vida sexual seria:</p> <p><input type="checkbox"/> extremadament millor <input type="checkbox"/> molt millor <input type="checkbox"/> una mica millor <input type="checkbox"/> igual <input type="checkbox"/> pitjor</p>
(b)	<p>Per a mi, tenir una vida sexual és:</p> <p><input type="checkbox"/> molt important <input type="checkbox"/> important <input type="checkbox"/> una mica important <input type="checkbox"/> gens important</p>

10 (a)	<p>Si no tingués diabetis, el meu aspecte físic seria:</p> <p><input type="checkbox"/> extremadament millor <input type="checkbox"/> molt millor <input type="checkbox"/> una mica millor <input type="checkbox"/> igual <input type="checkbox"/> pitjor</p>
(b)	<p>El meu aspecte físic és:</p> <p><input type="checkbox"/> molt important <input type="checkbox"/> important <input type="checkbox"/> una mica important <input type="checkbox"/> gens important</p>

11 (a)	<p>Si no tingués diabetis, la confiança en mi mateix/a seria:</p> <p><input type="checkbox"/> extremadament millor <input type="checkbox"/> molt millor <input type="checkbox"/> una mica millor <input type="checkbox"/> igual <input type="checkbox"/> pitjor</p>
(b)	<p>La confiança en mi mateix/a és:</p> <p><input type="checkbox"/> molt important <input type="checkbox"/> important <input type="checkbox"/> una mica important <input type="checkbox"/> gens important</p>

12 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, la meva motivació seria:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		extremadament millor	molt millor	una mica millor	igual	pitjor
(b)	La meva motivació és:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		molt important	important	una mica important	gens important	

13 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, la forma en què la gent en general reacciona cap a mi seria:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
		extremadament millor	molt millor	una mica millor	igual	pitjor
(b)	La forma en què la gent en general reacciona cap a mi és:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		molt important	important	una mica important	gens important	

14 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, els meus sentiments cap al futur (p. ex., preocupacions, esperances) serien:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		extremadament millors	molt millors	una mica millors	iguals	pitjors
(b)	Els meus sentiments cap al futur són:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		molt importants	importants	una mica importants	gens importants	

15 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, la meva situació econòmica seria:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		extremadament millor	molt millor	una mica millor	igual	pitjor
(b)	La meva situació econòmica és:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		molt important	important	una mica important	gens important	

16 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, les meves condicions de vida (p. ex., vivenda...) serien:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		extremadament millors	molt millors	una mica millors	iguals	pitjors
(b)	Les meves condicions de vida són:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		molt importants	importants	una mica importants	gens importants	

17 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, hauria de dependre dels altres quan no ho volgués:
	<input type="checkbox"/> moltíssim menys <input type="checkbox"/> molt menys <input type="checkbox"/> una mica menys <input type="checkbox"/> igual <input type="checkbox"/> més
(b)	Per a mi, no haver de dependre dels altres és:
	<input type="checkbox"/> molt important <input type="checkbox"/> important <input type="checkbox"/> una mica important <input type="checkbox"/> gens important

18 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, la meua llibertat per menjar el que volgués i quan volgués seria:
	<input type="checkbox"/> extremadament més gran <input type="checkbox"/> molt més gran <input type="checkbox"/> una mica més gran <input type="checkbox"/> igual <input checked="" type="checkbox"/> menor
(b)	La meua llibertat per menjar el que vulgui i quan vulgui és:
	<input type="checkbox"/> molt important <input type="checkbox"/> important <input type="checkbox"/> una mica important <input type="checkbox"/> gens important

19 (a)	Si <u>no</u> tingués diabetis, la meua llibertat per beure el que volgués (p. ex., suc de fruita, alcohol, begudes ensucrades fredes i calentes) i quan volgués seria:
	<input type="checkbox"/> extremadament més gran <input type="checkbox"/> molt més gran <input checked="" type="checkbox"/> una mica més gran <input type="checkbox"/> igual <input type="checkbox"/> menor
(b)	La meua llibertat per beure el que vulgui i quan vulgui és:
	<input type="checkbox"/> molt important <input checked="" type="checkbox"/> important <input type="checkbox"/> una mica important <input type="checkbox"/> gens important

Si hi ha d'altres formes en què la diabetis, la seva manera de tractar-la (incloent-hi medicació, visites al metge i alimentació) i qualsevol complicació afectin la seva qualitat de vida, comenti-ho a continuació:

Gràcies per haver contestat a aquest qüestionari.

Anexo 2: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ-s)

Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento para la Diabetes: DTSQs

Las siguientes preguntas están relacionadas con el tratamiento de su diabetes (incluyendo insulina, comprimidos y/o dieta) y su experiencia en estas últimas semanas. Por favor conteste a cada pregunta haciendo un círculo en un número de cada una de las escalas.

1. ¿En qué medida está Vd. satisfecho/a con su tratamiento actual?

muy satisfecho/a 6 5 4 3 2 1 0 muy insatisfecho/a

2. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar en la sangre era inaceptablemente alto?

la mayoría del tiempo 6 5 4 3 2 1 0 nunca

3. Últimamente, ¿con qué frecuencia ha considerado que su nivel de azúcar en la sangre era inaceptablemente bajo?

la mayoría del tiempo 6 5 4 3 2 1 0 nunca

4. Últimamente, ¿en qué medida considera Vd. que su tratamiento resulta fácil / cómodo?

muy fácil / cómodo 6 5 4 3 2 1 0 muy difícil / incómodo

5. Últimamente, ¿en qué medida considera que su tratamiento se adapta a su vida?

se adapta muy fácilmente a mi vida 6 5 4 3 2 1 0 no se adapta a mi vida

6. ¿En qué medida está satisfecho/a con su grado de conocimiento acerca de su diabetes?

muy satisfecho/a 6 5 4 3 2 1 0 muy insatisfecho/a

7. ¿Recomendaría esta forma de tratamiento a alguien con una diabetes similar a la suya?

sí, recomendaría el tratamiento sin duda alguna 6 5 4 3 2 1 0 no recomendaría el tratamiento en absoluto

8. ¿Hasta qué punto estaría satisfecho/a de continuar con su tratamiento actual?

muy satisfecho/a 6 5 4 3 2 1 0 muy insatisfecho/a

Por favor, asegúrese de haber marcado con un círculo un número en cada escala.

Qüestionari de satisfacció amb el tractament de la Diabetis: DTSQs

Les següents preguntes fan referència al tractament de la seva diabetis (incloent-hi insulina, comprimits i/o dieta) i a la seva experiència en les darreres setmanes. Si us plau, contesti a cada pregunta encerclant un número a cadascuna de les escales.

1. Fins a quin punt està satisfet/a amb el seu tractament actual?

molt satisfet/a 6 5 4 3 2 1 0 molt insatisfet/a

2. Amb quina freqüència té la sensació que el seu nivell de sucre a la sang ha estat inacceptablement alt darrerament?

la major part del temps 6 5 4 3 2 1 0 en cap moment

3. Amb quina freqüència té la sensació que el seu nivell de sucre a la sang ha estat inacceptablement baix darrerament?

la major part del temps 6 5 4 3 2 1 0 en cap moment

4. Fins a quin punt troba el seu tractament fàcil/còmode darrerament?

molt fàcil/còmode 6 5 4 3 2 1 0 molt difícil/incòmode

5. Fins a quin punt troba que el seu tractament s'adapta a la seva vida darrerament?

s'adapta molt fàcilment a la meua vida 6 5 4 3 2 1 0 no s'adapta a la meua vida

6. Fins a quin punt està satisfet/a amb la manera en què coneix i entén la seva diabetis?

molt satisfet/a 6 5 4 3 2 1 0 molt insatisfet/a

7. Recomanaria aquesta forma de tractament a una altra persona amb la mateixa mena de diabetis?

si, sens dubte recomanaria el tractament 6 5 4 3 2 1 0 no, sens dubte no recomanaria el tractament

8. Fins a quin punt estaria satisfet/a de continuar amb el seu tractament actual?

molt satisfet/a 6 5 4 3 2 1 0 molt insatisfet/a

Si us plau, asseguri's d'haver encerclat un número a cadascuna de les escales.

Anexo 3: Cuestionario de frecuencia alimentaria

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA ALIMENTARIA Nº 2

IDNUM | | | | |

Estimada Sra., esta parte de la encuesta es para conocer la dieta que ha seguido en los últimos meses de su embarazo. Con ello intentamos averiguar el papel que juega la dieta en relación al desarrollo de su embarazo y su futuro hijo. Sus respuestas serán muy útiles, y por ello, le rogamos preste su máxima atención y colaboración. Cuando un alimento no se adapte plenamente a su consumo habitual, trate de aproximar su respuesta a las cantidades indicadas, con la ayuda de los ejemplos e indicaciones que se le den.

Para cada alimento, señalar cuántas veces como media ha tomado la cantidad que se indica desde la última entrevista. Debe tener en cuenta las veces que toma el alimento solo y cuando lo añade a otro alimento o plato. Por ejemplo, en el caso del huevo, considere cuando lo toma solo (Ej. frito o cocido) y cuando lo toma añadido o mezclado con otros platos. Si en estos tres meses ha venido comiendo una tortilla de 2 huevos cada 2 días, deberá marcar "1 por día". No debe considerar el huevo que va con los productos de bollería o dulces.

I. LACTEOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
1. Leche entera (1 vaso o taza, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
2. Leche semi-desnatada (1 vaso, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
3. Leche desnatada (1 vaso, 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
4. Leche condensada (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
5. Nata o crema de leche (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
6. Yogur entero (uno, 125 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
7. Yogur desnatado (uno, 125 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
8. Requesón, queso blanco o fresco (una porción o ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
9. Queso curado, semicurado, o cremoso (un trozo, 50 gramos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
10. Natillas, flan, puding (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
11. Helados (1 cucurucho, vasito o bola)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
12. Huevos de gallina (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
13. Pollo CON piel (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
14. Pollo SIN piel (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
15. Carne de ternera, cerdo, cordero como plato principal (1 plato mediano o pieza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
16. Carne de caza: conejo, codorniz, pato (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
17. Hígado de ternera, cerdo, pollo (1 plato, ración o pieza mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
18. Visceras: callos, sesos, mollejas (1 ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
19. Embutidos: jamón, salchichón, salami, mortadela, (1 ración de unos 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
20. Salchichas y similares (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
21. Patés, foie-gras (media ración, 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
22. Hamburguesa (una mediana, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
23. Tocino, beicon, panceta (2 tiras o lonchas, 50 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
24. Pescado frito variado (1 plato mediano o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
25. Pescado hervido o plancha BLANCO: merluza, lenguado, dorada (1 plato o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
26. Pescado hervido o plancha AZUL: atún, emperador, bonito, (plato o ración)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
27. Otros pescados azules: caballa, sardinas, boquerón/anchos, salmón	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
28. Una lata pequeña de conserva de atún o bonito en aceite	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
29. Una lata pequeña de conserva de sardinas o caballa en aceite	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
30. Pescados en salazón y/o ahumados: anchos, bacalao, salmón (media ración, 50g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
31. Almejas, mejillones, ostras (1 ración, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
32. Calamares, chipirones, sepia, choco, pulpo (1 ración o plato, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
33. Marisco: gambas, cangrejo, langostino, langosta (1 ración 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

III. VERDURAS, LEGUMBRES.	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
34. Espinacas o acelgas cocinadas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
35. Col, coliflor, brócolis cocinadas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
36. Lechuga, endibias, escarola (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
37. Tomate (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
38. Cebolla (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
39. Zanahoria, calabaza (una o plato pequeño)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
40. Judías verdes cocinadas (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
41. Berenjenas, calabacines, pepinos (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
42. Pimientos (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
43. Alcachofas (una ración o plato mediano, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
44. Espárragos (una ración o plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
45. Maíz hervido (plato o lata pequeña, 82 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
46. Legumbres: lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
IV. FRUTAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
47. Naranjas, mandarinas (Una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
48. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
49. Plátano (uno)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
50. Manzana, pera (una mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
51. Melocotón, nectarina, albaricoque (uno mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
52. Sandía, melón (1 tajada o cala, mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
53. Uvas (un racimo mediano o plato de postre)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
54. Prunas, ciruelas frescas/secas (una, 37 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
55. Kiwi (una unidad)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
56. Aceitunas (un platito o tapa de unas 15 unidades pequeñas)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
57. Frutos secos: almendras, cacahuets, piñones, avellanas (1 platito o bolsita, 30g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
V. PAN, CEREALES Y SIMILARES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
58. Pan blanco (Una pieza pequeña o 3 rodajas de pan de molde, 60 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
59. Pan integral (Pieza pequeña o 3 rodajas de pan de molde)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
60. Cereales desayuno (30 g en seco)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
61. Patatas fritas (1 ración o plato, 100 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
62. Patatas cocidas, asadas (1 patata mediana)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
63. Bolsa de patatas fritas (1 bolsa pequeña, 25-30 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
64. Arroz cocinado (1 plato mediano)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
65. Pastas: espaguetis, fideos, macarrones y similares (1 plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
66. Pizza (1 porción o ración, 200 g)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
VI. ACEITES, GRASAS Y DULCES	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
67. Aceite de oliva añadido en la mesa a ensalada, pan y a platos (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
68. Otros aceites vegetales (ídem): girasol, maíz, soja (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
69. Margarina añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
70. Mantequilla añadida al pan o la comida (1 cucharada o untada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
71. Galletas tipo María (1 galleta)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
72. Galletas con chocolate (1 galleta doble)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
73. Bollería: croissant, donut, magdalena, bizcocho, tarta o similar (uno o porción)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
74. Chocolate, bombones y similares (1 barrita o 2 bombones)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
75. Chocolate en polvo, cola-caó y similares (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

VII. BEBIDAS Y MISCELANEAS	Nunca ó <1 mes	1-3 por mes	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ por día
76. Vino tinto (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
77. Vino blanco o rosado (1 vaso, 125 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
78. Jerez, vinos secos, vermú (copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
79. Cerveza (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
80. Cerveza sin alcohol (una caña o botellín 1/5, 200 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
81. Licores (20-25°): de frutas (manzana), de crema (Catalana, Bayleys) (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
82. Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40° (1 copa, 50 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
83. Refrescos normales de cola, naranja, limón (ej. coca-cola, fanta) (Uno, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
84. Refrescos sin azúcar cola, naranja, limón (ej. coca-cola o pepsi <i>light</i>) (Uno, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
85. Agua del grifo (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
86. Agua embotellada sin gas (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
87. Agua embotellada con gas (1 vaso, 250 cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
88. Zumo de frutas envasado (1 vaso o envase de 200cc)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
89. Café (1 taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
90. Café descafeinado (1 taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
91. Té o infusiones (1 taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
92. Sopa o puré de verduras (un plato)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
93. Croquetas de pollo, jamón (una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
94. Croquetas, palitos o delicias de pescado fritos (una)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
95. Mayonesa (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
96. Salsa de tomate (media taza)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
97. Ketchup ó catchup (1 cucharada sopera)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
98. Sal añadida a los platos en la mesa (1 pizca del salero o pellizco con dos dedos)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
99. Ajo (1 diente)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
100. Mermeladas, miel (1 cucharada)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
101. Azúcar (ej. en el café, postres, etc.) (1 cucharadita)	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
¿Consumes algún otro alimento regularmente al menos una vez a la semana?									
-----	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
-----	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

Consumo de suplementos vitamínicos o minerales. Referido a los meses previos, desde la última entrevista hasta ahora. ¿Ha tomado suplementos de vitaminas o minerales?...

	Marca y presentación	Dosis semanal (comp/sem)	Fecha inicio (mes/año)	¿Sigue tomándolo?	Si no, fecha de finalización
a. Sal yodada	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
b. Leche con vit A+D	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
c. Leche rica en Calcio	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
d. Fibra/sup ricos en fibra	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
e. Multivitaminas	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
f. Acido fólico	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
g. Complejo A + E	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
h. Vitamina A	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
i. Vitamina E	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
j. Vitamina C	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
i. Hierro	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
j. Calcio	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
l. Complejo B	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
m. Zinc	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___
n. Otros Suplementos	-----	-----	___/___/___	① Si ② No	___/___/___

1. ¿Ha seguido usted algún tipo de dieta desde la última entrevista?(Si responde **NO** pasar a pregunta 3)

- ① No ② Sí ③ No sabe/No contesta

2. ¿Podría indicar el motivo de seguir esta dieta? Puede marcar más de una respuesta

- ① para controlar su peso
 ② porque tiene colesterol
 ③ porque tiene azúcar o diabetes
 ④ porque tiene problemas de estómago
 ⑤ porque tiene problemas de vesícula o hígado
 ⑥ porque tiene problemas de tensión alta o de corazón
 ⑦ porque tiene problemas de riñón
 ⑧ porque tiene alergia a algunos alimentos
 ⑨ porque tiene ácido úrico o gota
 ⑩ porque es vegetariana
 ⑪ por otro motivo, ¿cual? _____

3. Desde la última entrevista ¿cómo ha cambiado su ingesta para los siguientes grupos de alimentos, con respecto a la del año antes del embarazo?

	Eliminado	↓	Igual	↑	Ns/Nc
a. Lácteos y derivados	①	②	③	④	⑤
b. Huevos	①	②	③	④	⑤
c. Carne	①	②	③	④	⑤
d. Pescado	①	②	③	④	⑤
e. Verduras	①	②	③	④	⑤
f. Legumbres	①	②	③	④	⑤
g. Frutas	①	②	③	④	⑤
h. Pan	①	②	③	④	⑤
i. Aceite de oliva	①	②	③	④	⑤
j. Mantequilla/margarina	①	②	③	④	⑤
k. Azúcar/dulces	①	②	③	④	⑤
l. Bebidas alcohólicas	①	②	③	④	⑤

4. ¿Con qué frecuencia come comidas fritas?

- ① A diario.
 ② 5-6 veces por semana.
 ③ 2-4 veces por semana.
 ④ 1 vez por semana.
 ⑤ Menos de 1 vez por semana. ⑥ Ns/Nc

5. ¿Cuándo come carne, cómo de hecha le gusta comerla?

- ① No como carne (pasar a pregunta 9)
 ② Cruda
 ③ Poco hecha
 ④ Hecha
 ⑤ Muy hecha. ⑥ Ns/Nc

6. ¿Qué hace Vd. con la grasa visible, cuando come carne?

- ① La quita toda.
 ② Quita la mayoría.
 ③ Quita un poco.
 ④ No quita nada. ⑤ Ns/Nc

7. ¿Cómo suele comer la carne

	Nunca	Veces al			Ns/Nc
		Mes	Semana	Día	
a. A la plancha	___	___	___	___	___
b. A la parrilla (grill)	___	___	___	___	___
c. Asada (horno)	___	___	___	___	___
d. Frita en aceite	___	___	___	___	___
e. Guisada	___	___	___	___	___

8. ¿Cómo de frecuente come lo tostado o quemado de la carne?

- ① Nunca o menos de una vez al mes
 ② Una vez al mes
 ③ 2-3 veces al mes
 ④ 1 vez a la semana
 ⑤ 2 o más veces a la semana ⑥ Ns/Nc

9. ¿Cómo de frecuente come la parte tostada del pescado?

- ① Nunca o menos de una vez al mes
 ② Una vez al mes
 ③ 2-3 veces al mes
 ④ 1 vez a la semana
 ⑤ 2 o más veces a la semana ⑥ Ns/Nc

10. ¿Cómo de frecuente come el tostado (socarrat) de la paella?

- ① Nunca o menos de una vez al mes
 ② Una vez al mes
 ③ 2-3 veces al mes
 ④ 1 vez a la semana
 ⑤ 2 o más veces a la semana ⑥ Ns/Nc

11. ¿Qué clase de grasa o aceite usa para:

	Mantequilla	Margarina	Ac.Oliva	Ac.Ol virgen	Ac. Veg	Mezcla Ac.
ALIÑAR	___	___	___	___	___	___
COCINAR	___	___	___	___	___	___
FREIR	___	___	___	___	___	___

ACTIVIDAD FISICA Y EJERCICIO durante el embarazo (desde la última entrevista)**1. Desde la última entrevista, ¿podría indicarme Vd. cuántas horas al día suele dormir, incluida la siesta?**

_____ horas

2. ¿Cuántos minutos de siesta suele dormir al día?

_____ min.

3. ¿Cuántas horas ve usted la televisión, a la semana? (ajustar al número entero más cercano)

_____ horas

4. En su actividad en el trabajo u ocupación principal está...

- ① Casi siempre sentado
 ② Sentado la mitad del tiempo
 ③ Casi siempre de pie, quieto
 ④ Casi siempre caminando, levantando y llevando pocas cosas
 ⑤ Casi siempre caminando, levantando y llevando muchas cosas
 ⑥ Trabajo manual pesado

5. ¿Cuánto tiempo camina o hace bicicleta al día?

- ① Casi nunca
 ② Menos de 20 minutos al día
 ③ 20-40 minutos al día
 ④ 40-60 minutos al día
 ⑤ Entre 1 y 1 hora y media al día
 ⑥ Más de 1 hora y media al día

6. ¿Cuánto tiempo dedica a actividades o tareas en casa?

- ① Menos de 1 hora al día
 ② 1-2 horas / día
 ③ 3-4 horas / día
 ④ 5-6 horas / día
 ⑤ 7-8 horas / día
 ⑥ Más de 8 horas / día

7. En su actividad en tiempo libre, ¿cuánto tiempo dedica a ver televisión, ordenador o leer?

- ① Menos de 1 hora al día
 ② 1 hora / día
 ③ 2 horas / día
 ④ 3 horas / día
 ⑤ 4 horas / día
 ⑥ 5-6 horas / día
 ⑦ Más de 6 horas / día

8. En su actividad en tiempo libre, ¿cuánto tiempo dedica a hacer ejercicio o deporte

- ① Menos de 1 hora a la semana
 ② 1 hora / semana
 ③ 2 horas / semana
 ④ 3 horas / semana
 ⑤ 4-5 horas / semana
 ⑥ Más de 5 horas / semana

9. Considerando toda su actividad física (trabajo u ocupación principal, hogar y tiempo libre), ¿cómo se considera Vd.?

- ① **Sedentaria** (sentado casi siempre, sin actividad física, sin deporte, bajo cuidados).
 ② **Poco activa** (profesiones o actividades sentadas, amas de casa con electrodomésticos, escaso deporte).
 ③ **Moderadamente activa** (trabajos manuales, amas de casa sin electrodomésticos, deporte ligero, etc).
 ④ **Bastante activa** (trabajos o actividades de pie-andando, deporte intenso, etc.).
 ⑤ **Muy activa** (Trabajo muy vigoroso, deporte fuerte diario)
 ⑥ No sabe / no contesta

Referencias bibliográficas

-
- ¹ American Diabetes Association. Position Statement. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2000;23:S15-35.
- ² American Diabetes Association. Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2012;35:S67-74.
- ³ Scully T. Diabetes in numbers. Nature 2012;485(7398):S2-3.
- ⁴ Goday A. Epidemiology of diabetes and its non-coronary complications. Rev Esp Cardiol 2002;5:657-670.
- ⁵ IDF Diabetes Atlas Sixth Edition. International Diabetes Federation. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas> [Consultado: 7 de mayo 2015]
- ⁶ Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the [Di@bet.es](http://www.diabetologia.es) Study. Diabetologia 2012;55:88-93.
- ⁷ Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad. Portal Estadístico del SNS. Encuesta Europea de Salud en España 2009. Disponible en: <http://msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/resultados.htm> [Consultado: 17 de mayo 2015]
- ⁸ American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S in 2012. Diabetes Care 2013;36:1033-1046.
- ⁹ Alegría-Ezquerro E, Castellano JM, Alegría-Barrero A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. Rev Esp Cardiol 2008;61:752-764.
- ¹⁰ Varela-Moreiras G, Alguacil LF, Alonso-Aperte D, Aranceta J, Ávila JM, Aznar S, et al. Obesidad y sedentarismo en el siglo XXI: ¿qué se puede y se debe hacer? Nutr Hosp 2013;28:1-12.
- ¹¹ Chang SA. Smoking and type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab J 2012;36:399-403.
- ¹² Singh R, Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of childhood type 2 in the developing world. Pediatr Diabetes 2004;5:154-168.
- ¹³ Brancati FL, Kao WH, Folsom AR, Watson RL, Szklo M. Incident type 2 diabetes mellitus in African American and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA 2000;283:2253-2259.
- ¹⁴ de Almeida-Pititto B, Dias ML, de Moraes AC, Ferreira SR, Franco DR, Eliaschewitz FG. Type 2 diabetes in Brazil: epidemiology and management. Diabetes Metab Syndr Obes 2015;8:17-28.
- ¹⁵ Murea M, Lijun M, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. Rev Diabet Stud 2012;9:6-22.
- ¹⁶ Marshall MM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. BMJ 2006;333:475-480.

-
- ¹⁷ Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e-21-e181.
- ¹⁸ Soria B. Abordaje Integral de la Diabetes. Bernat Soria, editor. Sociedad Española de Diabetes, 1994.
- ¹⁹ López-Bescós L. Hipertensión arterial, nefropatía diabética y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2007;7:1A-4A.
- ²⁰ Kaur S, Pandhi P, Dutta D. Painful diabetic neuropathy: an update. *Ann Neurosc* 2011;18:168-175.
- ²¹ Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S84-87.
- ²² Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoreux EL, Kowalski JW, Beck T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556-564.
- ²³ Romero-Aroca P, Fernández-Alart J, Baget-Bernaldiz M, Méndez-Marín I, Salvat-Serra M. Epidemiología de la retinopatía diabética en pacientes tipo 2. Cambios observados en una población entre los años 1993 y 2005, tras los nuevos criterios diagnósticos y un mayor control de los pacientes. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82:209-218.
- ²⁴ Alonso-Morán E, Orueta JF, Fraile-Esteban JI, Ateagoitia JM, Marqués-González ML, Toro N, et al. The prevalence of diabetes-related complications and multimorbidity in the population with type 2 diabetes mellitus in the Basque Country. *BMC Public Health* 2014;14:1059.
- ²⁵ Franch J, Artola S, Diez J, Mata M. The evolution of quality care indicators of patients with type 2 diabetes in the Spanish primary care (1996-2007). The RedGEDAPS quality of care program. *Med Clin* 2010;135:600-607.
- ²⁶ Salinero MA, San Andrés Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ; MADIABETES Group. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One* 2013;8:e76417.
- ²⁷ Vila L, Viguera J, Alemán R. Diabetic retinopathy and blindness in Spain: epidemiology and prevention. *Endocrinol Nutr* 2008;5:459-475.
- ²⁸ Frank RN. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350:48-58.
- ²⁹ Aliseda D, Berasategui L. Retinopatía Diabética. *An Sist Sanit Navarra* 2008;31:23-34.
- ³⁰ Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, Lee PP, Agarch CD, Davis M, Dills K, Kampik A, et al; Global Diabetic Retinopathy Project Group: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-1682.
- ³¹ Erdol H, Turk A, Adyol N, Imamoglu HI. The results of intravitreal bevacizumab injections for persistent neovascularizations in proliferative diabetic retinopathy after photocoagulation therapy. *Retina* 2010;30:570-577.

-
- ³² Andonegui J, Jiménez-Lasanta L. Edema macular diabético. *An Sist Sanit Navarra* 2008;31:35-44.
- ³³ Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell Biosci* 2014;4:27
- ³⁴ Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:205-218.
- ³⁵ Snoek F. Comprender el lado humano de la Diabetes. *Diabetes Voice* 2002;47:37-40.
- ³⁶ Miller CK, Kristeller JL, Headings A, Nagaraja H, Miser WF. Comparative effectiveness of a mindful eating intervention to a diabetes self-management intervention among adults with type 2 diabetes: a pilot study. *J Acad Nutr Diet* 2012;112:1835-1842.
- ³⁷ Schwartzmann L. Calidad de vida relacionada con la salud: aspectos conceptuales. *Ciencia y enfermería* 2003;9:9-21.
- ³⁸ Snoek FJ. Quality of life: a closer look at measuring patients well-being. *Diabetes spectrum* 2000;13:24-28.
- ³⁹ Campbell A, Converse PE, Rodgers WL. The quality of American: Perceptions, evaluations, and satisfactions. New York: Russell Sage Foundation, 1976.
- ⁴⁰ Kahneman D, Diener E, Schwarz N. Well-being: The foundations of hedonic psychology. New York: Russell Sage Foundation, 1999.
- ⁴¹ Patrick DL, Erickson P. Assessing health-related quality of life for clinical decision-making. In *quality of life assessment: Key issues in the 1990s*. Springer Netherlands. 1993, p. 11-63.
- ⁴² Valderas JM, Alonso J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res* 2008;17:1125-1135.
- ⁴³ Lloyd H, Jenkinson C, Hadi M, Gibbons E, Fitzpatrick R. Patient reports of the outcomes of treatment: a structured review of approaches. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:5.
- ⁴⁴ Luscombe F. Health-Related Quality of Life Measurement in Type 2 Diabetes. *Value in Health* 2000;3:15-28.
- ⁴⁵ Speight J, Reaney MD, Barnard KD. Not all roads lead to Rome—a review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabet Med* 2009;26:315-327.
- ⁴⁶ Health Psychology Research LTD. Questionnaires. Disponible en: http://www.healthpsychologyresearch.com/inc_services_details.asp?SID=17&TITLE=Currently%20Available%20Translated%20Questionnaires&SCID=6 [Consultado: 7 de mayo 2015]
- ⁴⁷ BiblioPRO- Biblioteca de Patient Reported Outcomes (PRO) en español. Disponible en: <http://www.bibliopro.org/> [Consultado: 7 de mayo 2015]
- ⁴⁸ Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993;118:622-629.

-
- ⁴⁹ Sanchez-Lora FJ, Téllez T, Torres F, Ceballos A, Pérez-Hernández IA. Instrumentos para evaluar la calidad de vida en los pacientes con diabetes tipo 2. *Diabetología*. 2013;9:4-11.
- ⁵⁰ Davidov E, Breitscheidel L, Clouth J, Reips M, Happich M. Diabetic retinopathy and health-related quality of life. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:267-272.
- ⁵¹ Tung TH, Chen SJ, Lee FL, Liu JH, Lin CH, Chou P. A community-based study for the utility values associated with diabetic retinopathy among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;68:265-273.
- ⁵² Mazhar K, Varma R, Choudhury F, McKean-Cowdin R, Shtir CJ, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Severity of diabetic retinopathy and health-related quality of life: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2011;118:649-655.
- ⁵³ Fenwick EK, Xie J, Pesudovs K, Ratcliffe J, Chiang PP, Finger RP et al. Assessing disutility associated with diabetic retinopathy, diabetic macular edema and associated visual impairment using the Vision and Quality of Life Index. *Clin Exp Optom* 2012;95:362-370.
- ⁵⁴ Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, Pesudovs K, Finger RP, Wong TY et al. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:677-684.
- ⁵⁵ Mira JJ, Aranaz J. La satisfacción del paciente como una medida del resultado de la atención sanitaria. *Med Clin (Barc)* 2000;114:26-33.
- ⁵⁶ Villar-López J, Lizán-Tudela L, Soto-Álvarez J, Peiró-Moreno S. La satisfacción con el tratamiento. *Aten Primaria* 2009;41:637-645.
- ⁵⁷ Bradley C: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In *Handbook of psychology and diabetes: a guide to psychological measurement in diabetes research and practice*. Edited by Bradley C. New York: Harwood Academic Publishers, 1994, p. 111–112.
- ⁵⁸ Bradley C, Gamsu DS. Guidelines for encouraging psychological well-being: Report of a working group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region. *St. Vincent Declaration Action Programme for Diabetes*. *Diabet Med* 1994;11:510–516.
- ⁵⁹ Brose LS, Bradley C. psychometric development of the retinopathy treatment satisfaction questionnaire (RetTSQ). *Psychol Health Med* 2009;14:740-754.
- ⁶⁰ Mozaffarieh M, Benesch T, Sacu S, Krepler K, Biowski R, Wedrich A. Photocoagulation for diabetic retinopathy: determinants of patient satisfaction and patient-provider relationship. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005;83(3):316-321.
- ⁶¹ Krauss RM, EckelRH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ et al. AHA Dietary Guidelines. Revision 2000: A Statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-2299.
- ⁶² Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:S14-80.

-
- ⁶³ Ajala O, English P, Pinkney J. Systemic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97:505-516.
- ⁶⁴ Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151:306-314.
- ⁶⁵ Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet. *Diabetes Care* 2011;34:14-19.
- ⁶⁶ Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong T, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D. Definitions and potential health benefits of the mediterranean diet:views from experts around the world. *BMC Med* 2014;12:112.
- ⁶⁷ Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional mediterranean diet: an expression of cultura, history and lifestyle. *Nutr Rev* 1997;5:383-389
- ⁶⁸ Kobayashi Y, Hattori M, Wada S, Iwase H, Kadono M, Tatsumi H et al. Assessment of daily food and nutrient intake in Japanese type 2 diabetes mellitus patients using dietary reference intakes. *Nutrients* 2013;5:2276-2288.
- ⁶⁹ Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Takahashi A et al. Dietary intake in japanese patients with type 2 diabetes: analysis from Japan Diabetes Complications Study. *J Diabetes Invest* 2014;5:176-187.
- ⁷⁰ Thanopoulou A, Karamanos B, Angelico F, Assaad-Khalil S, Barbato A, Del Ben M et al. Multi-Centre Study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD). Nutritional habits of subjects with type 2 diabetes mellitus in the mediterranean basin: comparison with the nondiabetic population and the dietary recommendations. *Diabetologia* 2004;47:367-376.
- ⁷¹ Rivellese AA, Boemi M, Cavalot T, Costagliola L, Of Feo P, Miccoli R et al. Mind.it Study Group. Dietary habits in type 2 diabetes mellitus: how is adherence to dietary recommendations? *Eur J Clin Nutr* 2008;62:660-664.
- ⁷² Murray AE, McMorrow AM, O'Connor E, Kiely C, Mac Ananey O, O'Shea D et al. Dietary quality in a sample of adults with type 2 diabetes mellitus in Ireland; a cross-sectional case control study. *Nutr J* 2013;12:110
- ⁷³ Cruz AF, Calle-Pascual AL; Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Association (GSEDNu). Diabetes Nutrition and Complications Trial: trends in nutritional pattern between 1993 and 2000 and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:984-987.
- ⁷⁴ Muñoz-Pareja M, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Graciani A, López-García E, Banegas JR et al. The diet of diabetics patients in Spain in 2008-2010: accordance with the main dietary recommendations – a cross-sectional study. *Plos One* 2012;7:e39454.
- ⁷⁵ Chiu CJ, Taylor U. Dietary hyperglycemia, glycemic index and metabolic retinal disease. *Prog Retin Res Eye* 2011;30:18-53.

-
- ⁷⁶ Lee CT, Gayton EL, Beulens JW, Flanagan DW, Adler AI. Micronutrients and diabetic retinopathy a systematic review. *Ophthalmology* 2010;117:71-78.
- ⁷⁷ Houtsmuller AJ, Zahn KJ, Henkes HE. Unsaturated fats and progression of diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 1979;48:363-371.
- ⁷⁸ Howard-Williams J, Patel P, Jelfs R, Carter Rd, Awdry P, Bron A et al. Polyunsaturated fatty acids and diabetic retinopathy. *Br J Nutr* 1984;52:41-47.
- ⁷⁹ Ganesan S, Raman R, Kulothungan V, Sharma T. Influence of dietary-fibre intake on diabetes and diabetic retinopathy: Sankara Nethralaya-Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (report 26). *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40:288-294.
- ⁸⁰ Kowluru RA, Tang J, Kern TS. Abnormalities of retinal metabolism in diabetes and experimental galactosemia. VII. Effect of long-term administration of antioxidants on the development of retinopathy. *Diabetes* 2001;50:1938-1942.
- ⁸¹ Mayer-Davis EJ, Bell RA, Reboussin BA, Rushing J, Marshall JA, Hamman RF. Antioxidant nutrient intake and diabetic retinopathy: the San Luis Valley Diabetes Study. *Ophthalmology* 1998;105:2264-2270.
- ⁸² Millen AE, Klein R, Folsom AR, Stevens J, Palta M, Mares JA. Relation between intake of vitamins C and E and risk of diabetic retinopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 2004;79:865-73.
- ⁸³ Hu BJ, Hu YN, Lin S, Ha WJ, Li XR. Application of lutein and zeoxanthin in nonproliferative diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2001;4:303-306.
- ⁸⁴ Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Ohashi Y, Araki A, Ito H, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Fruit intake and incident diabetic retinopathy with type 2 diabetes. *Epidemiology* 2013; 24:204-211.
- ⁸⁵ Roy MS, Stables G, Collier B, Roy A, Bou E. Nutritional factors in diabetics with and without retinopathy. *Am J Clin Nutr* 1989;50:728-730.
- ⁸⁶ Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:185-197.
- ⁸⁷ Masvidal RM, Ortigosa S, Baraza MC, Garcia-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2012;77:279.
- ⁸⁸ Blum M, Dolnokowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 2008;33:90-94.
- ⁸⁹ Dusso AS. Update on the biologic role of the vitamin D endocrine system. *Curr Vas Pharmacol* 2014;12(2):272-277.
- ⁹⁰ Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity and diabetes? *Int J Mol Sci* 2014;15:6569-6591.

-
- ⁹¹ Ahmadi H, Azar ST, Najla L, Arabi A. Hypovitaminosis D in patients with type 2 diabetes mellitus: a relation to disease control and complications. *ISRN Endocrinol* 2013;2013:641098.
- ⁹² Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-F28.
- ⁹³ Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease in a diabetic population *Ophthalmol* 1999. *Arch*;117:1487-1495.
- ⁹⁴ Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Retinopathy predicts coronary heart disease events in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:1445-1448.
- ⁹⁵ Joergensen C, Gall MA, Shmedes A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;10:2238-2243.
- ⁹⁶ Bajaj S, Sing RP, Dwivedi NC, Singh K, Gupta A, Mathur M. Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab* 2014;18:537-541.
- ⁹⁷ Zoppini G, Galletti A, Targher G, Brangani C, Pichiri I, Trombetta M. Lower levels of 25-hydroxyvitamin D3 are associated with a high prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3:e000058.
- ⁹⁸ Aksoy H, Akçay N, Kurtul N, Baykal O, Avci B. serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)₂D₃), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy. *Clin Biochem* 2000;33:47-51.
- ⁹⁹ Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr Pract* 2012:185-193.
- ¹⁰⁰ Patrick PA, Visintainer PF, Shi Q, Weiss IA, Brand DA. Vitamin D and retinopathy in adults with diabetes mellitus. *Archives of Ophthalmology* 2012;130:756-760.
- ¹⁰¹ He R, Shen J, Liu F, Zeng Hk Li L, Yu H. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in chinese patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2014;31:1657-1664.
- ¹⁰² Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, et al. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr J*;53:503-510.
- ¹⁰³ Reddy GB, Sivaprasad M, Shalini T, Satyanarayana A, Seshacharyulu M, Balakvishna N. Plasma vitamin D status in patients with type 2 diabetes with and without retinopathy. *Nutrition* 2015;31:958-963.
- ¹⁰⁴ Boeing H. Nutritional epidemiology: New perspectives for understanding the diet-disease relationship? *Eur J Clin Nutr* 2013;67:424-429.
- ¹⁰⁵ Serra M, Román B, Ribas L. Metodología de los estudios nutricionales. *Actividad dietética* 2001;12:180-184.
- ¹⁰⁶ Biderman A, Noff E, Harris SB, Friedman N, Levy A. Treatment satisfaction of diabetic patients: what are the contributing factors? *Fam Pract* 2009;26:102-108.

-
- ¹⁰⁷ Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JI, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr* 2006;9:132-146.
- ¹⁰⁸ Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits os adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-1196.
- ¹⁰⁹ Serra-Majem L, Bes-Rastrollo M, Román B, Pfrimer K, Sánchez-Villegas A, Martínez- González MA. Dietary patterns and nutritional adequacy in a Mediterranean country. *Br J Nutr* 2009;101:S21-28.
- ¹¹⁰ Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulus D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-2608.
- ¹¹¹ Kahleova H, Hrachovinova T, Hill M, Pelidanova T. Vegetarian diet in type 2 diabetes-improvement in quality of life, mood and eating behaviour. *Diabet Med* 2013;30:127-129.
- ¹¹² Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Medicine* 2013;11:208.
- ¹¹³ de Boer MR, Moll AC, de Vet HC, Terwee CB, Völker-Dieben Hj, Van Rens GH. Psychometric properties of vision-related quality of life questionnaires: a systematic review. *Ophthal Physiol Opt*. 2004;24:257-73.
- ¹¹⁴ Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996;276:1253-1258.
- ¹¹⁵ Chung JO, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Assessment of factors associated with the quality of life in Korean type 2 diabetic patients. *Intern Med*. 2013;52:179-185.
- ¹¹⁶ Bradley C, Todd C, Gordon T, Symonds E, Martín A, Plowright R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Quality Life Res* 1999;8:79-91.
- ¹¹⁷ Mata-Cases M, Roset M, Badia X, Antónanzas F, Alcázar R. Impacto de la diabetes mellitus tipo 2 en la calidad de vida de los pacientes tratados en las consultas de atención primaria de España. *Aten Primaria* 2003;31:493-499.
- ¹¹⁸ UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive Blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 98;352:837-853.
- ¹¹⁹ Botija MP, Lizán-Tudela L, Gosalbes V, Bonet A, Fornos A. ¿Cómo influye el tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovascular en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes diabéticos? *Aten Primaria* 2007;39:227-234.
- ¹²⁰ Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, et al. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc* 2009;19:45-53.

-
- ¹²¹ Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:458-463.
- ¹²² Biderman A, Noff E, Harris SB, et al. Treatment satisfaction of diabetic patients: what are the contributing factors? *Fam Pract*. 2009;26:102-108.
- ¹²³ Diabetes Nutrition and Complications trial: adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset of diabetes complications. A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. *J Diabetes Complications* 2006;20:361-366.
- ¹²⁴ Rossi T, Gallo C, Bassani B, Canali S, Albini A, Bruno A. Drink your prevention: beverages with cancer prevention phytochemicals. *Pol Arch Med Wewn* 2014;124:713-722.
- ¹²⁵ O'Keefe JH, bhatti SK, Patil HR, Di Nicolantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause of mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1043-1051.
- ¹²⁶ McGahon HK, Dash DP, Arora A, Wall N, Dawicki J, Simpson DA, et al. Diabetes downregulates large-conductance Ca^{2+} -activated potassium beta 1 channel subunit in retinal arteriolar smooth muscle. *Circ Res* 2007;100:703-711.
- ¹²⁷ Ryzhov S, MacCaleb JL, Goldsterin AE, Biaggioni I, Feoktistov I. Role of adenosine receptors in the regulation of angiogenic factors and neovascularization in hypoxia. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:565-572.
- ¹²⁸ Mata-Cases M, Roura-Olmeda M, Berengué-Iglesias M, Birulés-Pons M, Mundet-Tuduri X, Franch-Nadal J, et al. Fifteen years of continuous improvement of quality care of type 2 diabetes mellitus in primary care in Catalonia, Spain. *Int J Clin Pract* 2013;97:505-516.
- ¹²⁹ Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Bonanni A, Costanzo S, De Lucia F, Pounis F, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a better health-related quality of life: a possible role of high dietary antioxidant content. *BMJ Open* 2013;3.
- ¹³⁰ Jee D, Han KD, Kim EC, Vavvas D. Inverse association between high blood 25-hydroxyvitamin D levels and diabetic retinopathy in a representative Korean population. *PLoS ONE* 2014;9:e115199.
- ¹³¹ Holick MF. Medical progress: vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
- ¹³² Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Oieber T, Gaksch M, Grübler MR. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* 2013;5:3005-3021.

